

19



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

11 Veröffentlichungsnummer:

0 084 164

A2

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 82112007.8

51 Int. Cl.³: C 07 D 209/42

22 Anmeldetag: 24.12.82

C 07 D 209/52, A 61 K 31/40

30 Priorität: 29.12.81 DE 3151690
24.03.82 DE 3210701

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
27.07.83 Patentblatt 83/30

84 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

71 Anmelder: HOECHST AKTIENGESellschaft
Postfach 80 03 20
D-6230 Frankfurt/Main 80(DE)

72 Erfinder: Urbach, Hansjörg, Dr.
Le Lavandoustrasse 41
D-6242 Kronberg/Taunus(DE)

72 Erfinder: Henning, Rainer, Dr.
Völklinger Weg 56
D-6000 Frankfurt am Main 71(DE)

72 Erfinder: Teetz, Volker, Dr.
An der Tann 20
D-6238 Hofheim am Taunus(DE)

72 Erfinder: Geiger, Rolf, Prof. Dr.
Heinrich-Bleicher-Strasse 33
D-6000 Frankfurt am Main 50(DE)

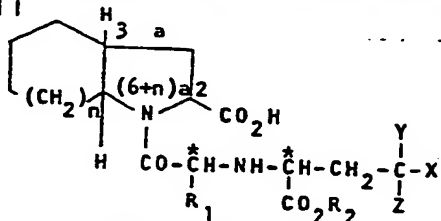
72 Erfinder: Becker, Reinhard, Dr.
Adelheidstrasse 101
D-6200 Wiesbaden(DE)

72 Erfinder: Gaul, Holger
Albert-Schweitzer-Strasse 2
D-6251 Niederneisen(DE)

54 Neue Derivate bicyclischer Aminosäuren, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende Mittel und deren Verwendung sowie neue bicyclische Aminosäuren als Zwischenstufen und Verfahren zu deren Herstellung.

57 Die Erfindung betrifft cis-, exo- und trans-Verbindungen der Formel I

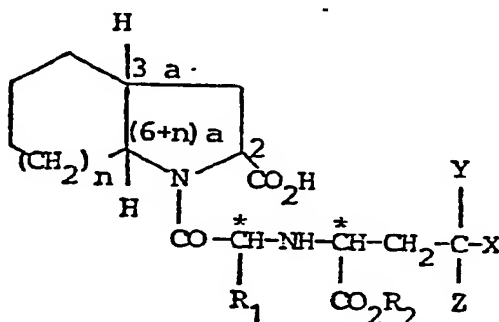
3-yl bedeuten, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende Mittel und deren Verwendung sowie neue bicyclische Aminosäuren als Zwischenstufen und zu deren Herstellung.



in der $n = 0, 1$ oder 2 , $R_1 =$ Wasserstoff, gegebenenfalls durch Amino, Acylamino oder Benzoylamino substituiertes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Cycloalkylalkyl, Aryl oder teilhydriertes Aryl, das jeweils durch Alkyl, Alkoxy oder Halogen substituiert sein kann, wie vorstehend im Aryl-Rest substituiertes Aralkyl, einen mono- bzw. bicyclischen Schwefel- oder Sauerstoff- und/oder Stickstoff-Heterocyclusrest oder eine Seitenkette einer natürlich vorkommenden Aminosäure, $R_2 =$ Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl oder Aralkyl, $Y =$ Wasserstoff oder Hydroxy, $Z =$ Wasserstoff oder Y und $Z =$ zusammen Sauerstoff und $X =$ Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, durch (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino, (C_1-C_4) -Alkylamino, Di- (C_1-C_4) alkylamino oder Methylendioxy mono-, di- oder trisubstituiertes Aryl, oder Indol-

Neue Derivate bicyclischer Aminosäuren, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende Mittel und deren Verwendung sowie neue bicyclische Aminosäuren als Zwischenstufen und Verfahren zu deren Herstellung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Derivate der bicyclischen Aminosäuren der Formel I,



in der die Wasserstoffatome an den Brückenkopf-C-Atomen 3 a und (6 + n)a zueinander cis- oder trans-konfiguriert sind, wobei im Falle der cis-Konfiguration die Carboxygruppe am C-Atom 2 exoständig zum bicyclischen Ringsystem orientiert ist und worin

$n = 0, 1$ oder 2 ,

$R_1 =$ Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl,

das gegebenenfalls durch Amino, (C_1-C_4) -Acyl-amino oder Benzoylamino substituiert sein kann, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_5-C_9) -Cycloalkyl, (C_5-C_9) -Cycloalkenyl, (C_5-C_7) -Cycloalkyl- (C_1-C_4) -alkyl, Aryl oder teilhydriertes Aryl, das jeweils durch (C_1-C_2) -Alkyl, (C_1-C_2) -Alkoxy oder Halogen substituiert sein kann, Aryl (C_1-C_4) alkyl, dessen Arylrest, wie vorstehend definiert, substituiert sein kann, ein mono- bzw. bicyclischer Heterocyclen-Rest mit 5 bis 7 bzw. 8 bis 10 Ringatomen, wovon 1 bis 2 Ringatome Schwefel- oder Sauerstoffatome und/oder wovon 1 bis 4 Ringatome Stickstoffatome darstellen, oder eine Seitenkette einer natürlich vorkommenden Aminosäure,

R_2 = Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl oder Aryl- (C_1-C_4) -alkyl,
 Y = Wasserstoff oder Hydroxy,
 Z = Wasserstoff oder
5 Y und Z = zusammen Sauerstoff,
 X = (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_5-C_9) -Cycloalkyl, Aryl, das durch (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino, (C_1-C_4) -Alkylamino, Di- (C_1-C_4) alkyl-amino oder Methylendioxy-mono-,
10 di- oder trisubstituiert sein kann, oder Indol-3-yl
bedeuten, sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

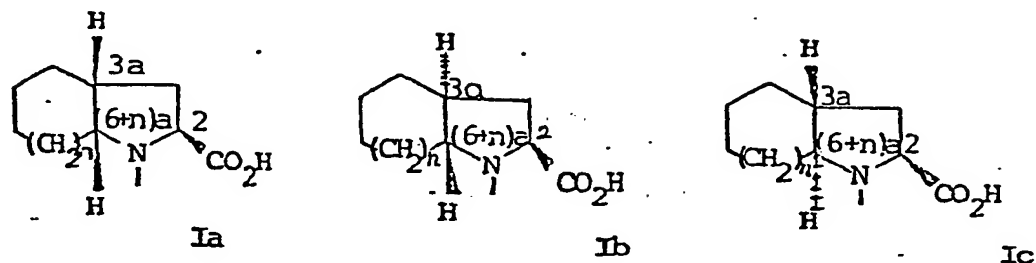
15 Als Salze kommen insbesondere infrage Alkali- und Erdalkalisalze, Salze mit physiologisch verträglichen Aminen und Salze mit anorganischen oder organischen Säuren wie z.B. HCl, HBr, H_2SO_4 , Maleinsäure, Fumarsäure.

20 Unter Aryl ist hier wie im folgenden Phenyl oder Naphthyl zu verstehen. Alkyl kann geradkettig oder verzweigt sein.

25 Im Falle der trans-Konfiguration der H-Atome an C-3a und C-(6+n)a kommen zwei mögliche Konfigurationen des Bicyclus in Betracht, und zwar die 2B, 3a α , (6+n)a β -Konfiguration (Formelrest Ib) sowie die 2B, 3a β , (6+n)a α -Konfiguration (Formelrest Ic), während
30 im Falle der cis-Konfiguration der H-Atome die Carboxygruppe in exo-Stellung (= β -Stellung) orientiert sein muß.

35 Die exo-Stellung (= β -Stellung) der Carboxygruppe an C-2 ist so definiert, daß die Carboxygruppe in Richtung der betreffenden H-Atome orientiert, d.h. der konkaven Seite des Bicyclus abgewandt ist,

beispielsweise entsprechend Formelrest Ia. (Zur Definition von α und β s. a. Fieser und Fieser, Steroide, S. 2, 1961)



Verbindungen der Formel I besitzen chirale C-Atome in den Positionen C-2, C-3a, C-(6+n)a, sowie in den mit einem Stern markierten C-Atomen der Seitenkette. Sowohl die R- als auch die S-Konfigurationen an allen Zentren sind Gegenstand der Erfindung. Die Verbindungen der Formel I können daher als optische Isomere, als Diastereomere, als Racemate oder als Gemische derselben vorliegen. Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, in denen das C-Atom 2 im bicyclischen Ringsystem, sowie die mit einem Stern markierten C-Atome der Seitenkette S-Konfiguration aufweisen.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, in denen

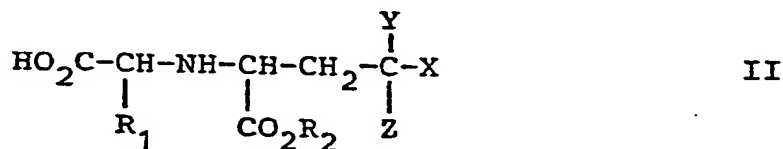
- R_1 = Wasserstoff, (C_1-C_3) -Alkyl, (C_2-C_3) -Alkenyl, Benzyl, 4-Amino-butyl,
- R_2 = Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, Benzyl
- X = Phenyl, das durch (C_1-C_2) -Alkyl, (C_1-C_2) -Alkoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Amino, (C_1-C_4) -Alkyl-amino, Di- (C_1-C_4) alkyl-amino, Nitro oder Methylen-dioxy, mono- oder disubstituiert oder im Falle von Methoxy trisubstituiert sein kann, bedeuten.

Insbesondere bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I, in denen R_1 = Methyl und X = Phenyl bedeuten und solche, in denen R_2 = Wasserstoff oder Ethyl bedeuten.

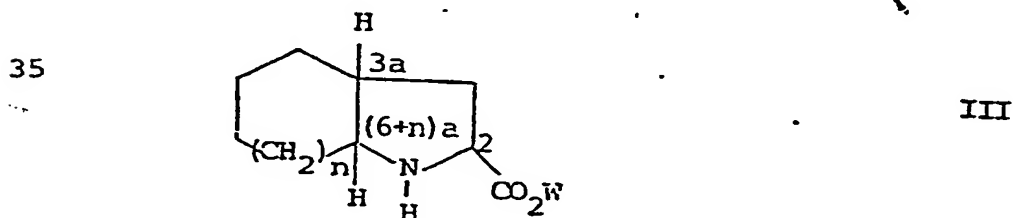
- Von den Verbindungen der Formel I sind
- N-(1S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aR,6aR-octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure,
- N-(1S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aR,7aR-octahydroindol-2-carbonsäure,
- 5 N-(1S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aR,6aR-octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure,
- N-(1S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aR,7aS-octahydroindol-2-carbonsäure und
- 10 N-(1S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aS,7aR-octahydroindol-2-carbonsäure
- insbesondere aber
- N-(1S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aR,7aR-octahydroindol-2-carbonsäure,
- 15 N-(1S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aR,7aS-octahydroindol-2-carbonsäure,
- und
- N-(1S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aS,7aR-octahydroindol-2-carbonsäure
- 20 hervorzuheben.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I. Eine Verfahrensvariante ist dadurch gekennzeichnet, daß man eine

25 Verbindung der Formel II,.



- 30 worin R_1 , R_2 , X, Y und Z die Bedeutungen wie in Formel I haben, mit einer Verbindung der Formel III,



in der die H-Atome an den C-Atomen 3a und (6 + n)a zueinander cis- oder trans-konfiguriert sind, wobei im Falle der cis-Konfiguration die Gruppe $-\text{CO}_2\text{W}$ exoständig zum bicyclischen Ringsystem orientiert

5 ist, und worin

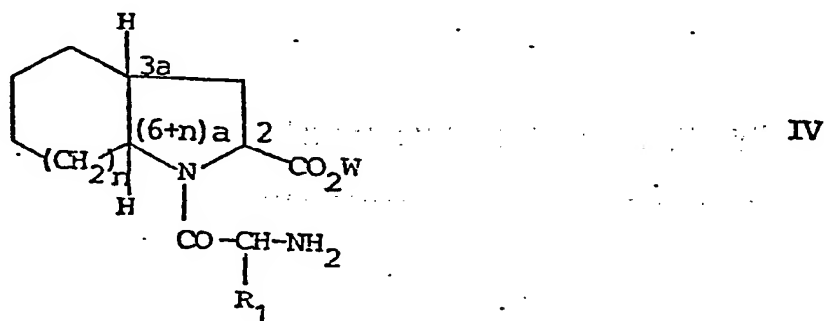
$n = 0, 1$ oder 2 und

W = einen hydrogenolytisch oder sauer abspaltbaren Rest, insbesondere einen Benzyl- oder einen tert.-Butyl-Rest bedeuten,

10 nach bekannten Amidbildungsmethoden der Peptidchemie umgesetzt und anschließend durch katalytische Hydrierung oder Säure-Behandlung den Rest W und gegebenenfalls durch zusätzliche Säure- oder Basenbehandlung auch den Rest R_2 abspaltet, wobei jeweils die freien Carbonsäuren erhalten werden.

Weitere Syntheseverfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, in der Y und Z zusammen Sauerstoff bedeuten, bestehen darin, daß man eine Verbindung der Formel IV,

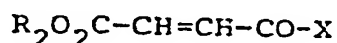
20



25

worin die H-Atome an den C-Atomen 3a und (6+n)a zueinander cis- oder trans-konfiguriert sind, wobei im Falle der cis-Konfiguration die Gruppe $-\text{CO}_2\text{W}$ exoständig zum bicyclischen Ringsystem orientiert ist, und worin n und R_1 die Bedeutungen wie in Formel I besitzen und W die Bedeutung wie in Formel III hat,

35 mit einer Verbindung der Formel V,

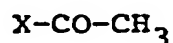


V

worin R_2 und X die Bedeutungen wie in Formel I besitzen in bekannter Weise in einer Michael-Reaktion (Organikum, 6. Auflage, S. 492, 1967) umgesetzt und den Rest W und gegebenenfalls den Rest R_2 wie oben
 5 beschrieben abspaltet oder daß man eine Verbindung der obengenannten Formel IV mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI, worin R_2 die Bedeutung wie in Formel I hat, und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII



VI

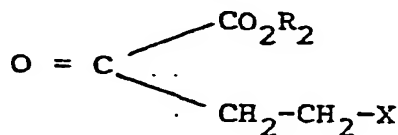


VII

worin X die Bedeutung wie in Formel I hat, in be-
 15 kannter Weise in einer Mannich-Reaktion (Bull. Soc. Chim. France 1973, S. 625) umgesetzt und anschließend den Rest W und gegebenenfalls den Rest R_2 wie oben beschrieben unter Bildung der freien Carboxygruppen abspaltet.

20 Ferner können Verbindungen der Formel I. mit Y, Z = Wasserstoff auch in der Weise hergestellt werden, daß man eine Verbindung der obengenannten Formel IV gemäß der in J. Amer. Chem. Soc. 93 2897 (1971) beschriebenen Verfahrensweise mit einer Verbindung der Formel VIII

25



VIII

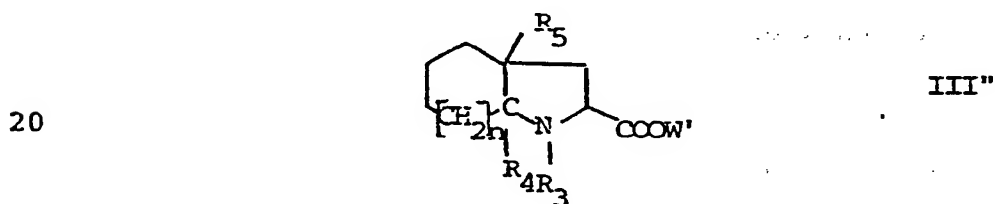
worin R_2 und X die Bedeutungen wie in Formel I besitzen,
 30 umgesetzt, die erhaltenen Schiff-Basen reduziert und anschließend den Rest W und gegebenenfalls den Rest R_2 wie oben beschrieben, unter Bildung der freien Carboxygruppen abspaltet, oder daß man eine gemäß obigen Verfahrensweisen erhaltene Verbindung der Formel I, in der
 35 Y und Z zusammen Sauerstoff bedeuten, katalytisch mit Wasserstoff reduziert. Die Reduktion der Schiff-Basen kann katalytisch, elektrolytisch oder mit Reduktions-

mitteln wie beispielsweise Natriumborhydrid oder Natriumcyanborhydrid erfolgen.

Verbindungen der Formel I mit Y = Hydroxy und Z =

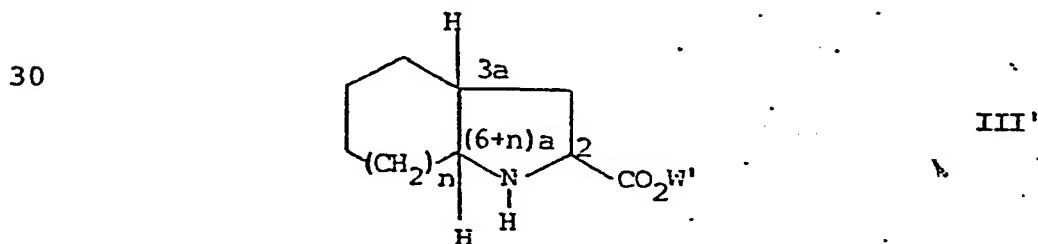
- 5 Wasserstoff können beispielsweise auch durch Reduktion einer gemäß obigen Verfahrensweisen erhaltenen Verbindung I mit Y und Z = zusammen Sauerstoff erhalten werden. Diese Reduktion kann katalytisch mit Wasserstoff
10 oder mit einem anderen Reduktionsmittel wie beispielsweise Natriumborhydrid erfolgen.

- Die Erfindung betrifft weiterhin Verbindungen der Formel
15 III", in welcher n für eine ganze Zahl von 0 bis 10, W' für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 18 C-Atomen oder Aralkyl mit 7 bis 10 C-Atomen und R₃, R₄ und/oder R₅



für Wasserstoff stehen oder R₃ und R₄ bzw. R₄ und R₅ jeweils gemeinsam eine chemische Bindung bedeuten.

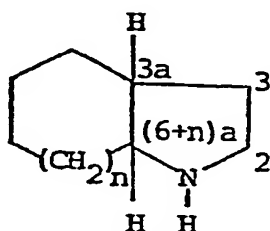
Bevorzugte Verbindungen der Formel III'' sind Verbindungen der Formel III',



- 35 worin C-2, C-3a und C-(6+n)a dieselben Konfigurationen wie in Formel III besitzen, n = 0, 1 oder 2 bedeuten und W' die Bedeutung von W in Formel III hat und zu-

sätzlich Wasserstoff bedeutet. Diese Verbindungen dienen gemäß der Erfindung als Ausgangsstoffe bei der Synthese von Verbindungen der Formel I und können erfindungsgemäß nach folgenden Verfahrensweisen hergestellt werden.

Bei einer Synthesevariante geht man von einer Verbindung der Formel IX aus,

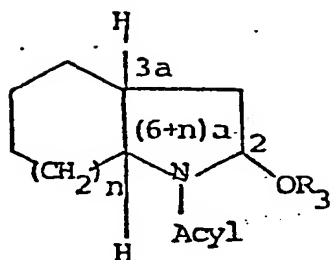


IX

worin die H-Atome an den C-Atomen 3a und $(6 + n)a$ zueinander cis- oder trans-konfiguriert sind und worin n die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet.

Verbindungen der Formel IX mit $n = 0$ sind aus Booth et al., J. Chem. Soc. 1959 S. 1050, solche mit $n = 1$ aus King et al., J. Chem. Soc. 1953, S. 250, 253 und solche mit $n = 2$ aus Ayerst et al., J. Chem. Soc. 1960, S. 3445 bekannt.

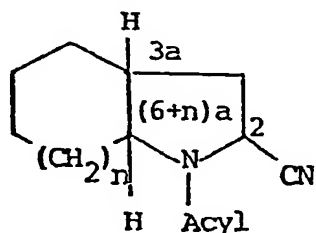
Diese Verbindungen der Formel IX werden in bekannter Weise acyliert, wobei ein aliphatischer oder aromatischer Acyl-Rest, vorzugsweise ein Acetyl- oder Benzoyl-rest an das Stickstoffatom gebunden wird, und die erhaltenen N-acylierten Verbindungen in einem aliphatischen Alkohol, bevorzugt einem Alkanol mit 1 bis 4 C-Atomen, insbesondere Methanol, in Gegenwart eines Leitsalzes vorzugsweise bei Temperaturen im Bereich von 0° bis $+40^{\circ}\text{C}$ unter Bildung einer Verbindung der Formel X, worin $n = 0, 1, 2$ und



X

$R_3 = (C_1-C_4)$ -Alkyl bedeuten, anodisch oxidiert (analoga: Liebigs Ann. Chem. 1978, S. 1719).

- 10 Die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel X wird mit Trimethylsilylcyanid nach Tetrahedron Letters 1981, S. 141 in einem aprotischen organischen Lösemittel wie beispielsweise in einem Kohlenwasserstoff, Halogenkohlenwasserstoff, in Äther oder in THF bei Temperaturen im Bereich von
- 15 -60°C bis $+20^\circ\text{C}$, vorzugsweise -40°C bis $+0^\circ\text{C}$ in Gegenwart einer Lewis-Säure wie beispielsweise ZnCl_2 , SnCl_2 , SnCl_4 , TiCl_4 , BF_3 -Ätherat, vorzugsweise BF_3 -Ätherat, umgesetzt und die erhaltene Verbindung der Formel XI,



XI

worin die H-Atome an den C-Atomen 3 a und (6 + n)a zueinander cis- oder trans-konfiguriert sind, wobei im Falle der cis-Konfiguration die Gruppe -CN

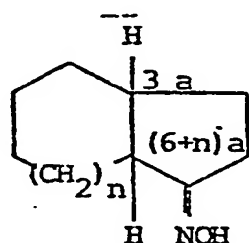
- 30 exo-ständig zum bicyclischen Ringsystem orientiert ist und worin n die oben genannte Bedeutung hat, nach Reinigung und Abtrennung von Nebenprodukten mittels Umkristallisation oder Säulenchromatographie durch Einwirkung von Säuren oder Basen
- 35 in bekannter Weise zu einer Verbindung der Formel III mit $\text{W}' = \text{Wasserstoff}$ hydrolysiert und letztere gegebenenfalls verestert. Bei der sauren Hydrolyse der Nitril-

gruppe wird insbesondere HCl oder HBr als Säure verwendet. Die Veresterung wird hier wie im folgenden gemäß den in der Aminosäurenchemie üblichen Verfahrensweisen durchgeführt.

5

Verbindungen der allgemeinen Formel III' können auch hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel XII

10

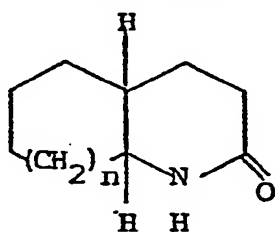


XII

15

worin die H-Atome an den C-Atomen 3 a und (6 + n)a cis- oder trans-konfiguriert sind und n die oben genannte Bedeutung besitzt in einer Beckmann-Umlagerung analog Helv. Chim. Acta 46,1190,(1963) zu einer Verbindung der Formel XIII, worin n die obengenannte Bedeutung besitzt,

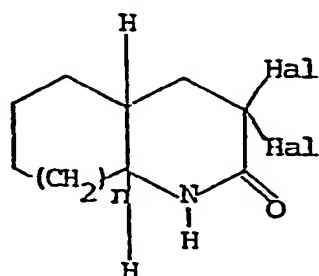
25



XIII

umsetzt und diese zu einer Verbindung der Formel XIV,

30

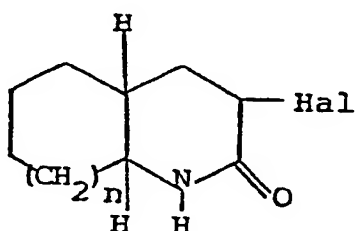


XIV

35

worin n die obengenannte Bedeutung besitzt und Hal ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor oder Brom bedeutet, halogeniert. Als Halogenierungsmittel kommen beispielsweise anorganische Säurehalogenide wie PCl_5 , SO_2Cl_2 , POCl_3 , SOCl_2 , PBr_3 oder Halogene wie Brom in Betracht. Von Vorteil ist die Verwendung von PCl_5 oder POCl_3 in Kombination mit SO_2Cl_2 . Als Zwischenstufe bildet sich zunächst ein Imidhalogenid, das mit den genannten Halogenierungsmitteln und anschließender Hydrolyse unter basischen Bedingungen, vorzugsweise mit wäßrigem Alkalicarbonat weiter zu einer Verbindung der Formel XIV reagiert.

Die Verbindungen der Formel XIV werden nachfolgend in einem polaren protischen Lösungsmittel wie beispielsweise einem Alkohol, vorzugsweise Ethanol, oder einer Carbonsäure wie beispielsweise Essigsäure unter Zusatz eines Säureacceptors wie beispielsweise Natriumacetat oder Triethylamin zu einer Verbindung der Formel XV,



XV

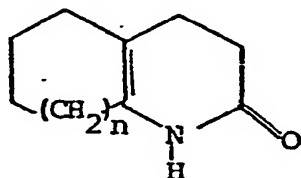
worin n und Hal die oben genannten Bedeutungen besitzen, katalytisch reduziert. Als Katalysator kommen beispielsweise Raney-Nickel oder Palladium bzw. Platin auf Tierkohle in Betracht.

Verbindungen der Formel XV können auch direkt durch Halogenierung der Verbindungen der Formel XIII beim Einsatz geringerer Mengen der obengenannten Halogenierungsmittel hergestellt werden.

Verbindungen der Formel XV werden gemäß der bekannten Favorskii-Reaktion in Gegenwart einer Base zu einer Ver-

bindung der Formel III' mit W' = Wasserstoff umgesetzt und diese gegebenenfalls verestert. Die obengenannte Favorskii-Reaktion wird in einem alkoholischen Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol oder tert.-Butanol oder in Wasser oder in Gemischen derselben bei Temperaturen im Bereich von 20° bis 140°C, vorzugsweise zwischen 60° und 100°C durchgeführt. Als Basen werden zweckmäßig Alkali- oder Erdalkalihydroxide wie Natrium-, Kalium- oder Bariumhydroxid oder Alkalialkoholate wie beispielsweise Natriummethylat oder Kalium-tert.-butanolat eingesetzt.

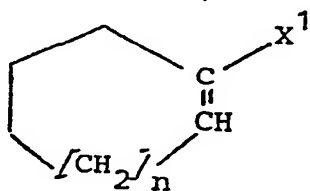
Weiterhin können die Verbindungen der Formel III', worin die H-Atome an den C-Atomen 3a und (6+n)a cis-konfiguriert sind, aus der Verbindung der Formel XVI, worin n = 0, 1 oder 2 bedeutet,



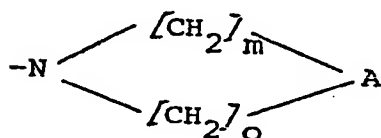
hergestellt werden, in dem man diese nach Ann. Chim. 62, 200 (1972) mittels Platinoxid / Essigsäure zu einer Verbindung der obengenannten Formel XIII reduziert und diese gemäß den oben beschriebenen Verfahrensweisen weiter umsetzt. Verbindungen der Formel XVI sind aus J. Org. Chem. 29, 2780 (1964) bekannt.

Verbindungen der Formel III', in der die H-Atome an den C-Atomen 3a und (6+n)a trans-Konfiguration aufweisen können auch aus einer Verbindung der obengenannten Formel XVI hergestellt werden, in dem man diese gemäß Bull. Soc. Chim. Belg. 85 11 (1976) mit Natriumformiat / Ameisensäure zu einer Verbindung der Formel XIII reduziert und diese gemäß den oben beschriebenen Verfahrensweisen weiter umsetzt.

Trans-konfigurierte 2-Azabicycloalkan-3-carbonsäuren der Formel III', in der
n eine ganze Zahl von 0 bis 10 bedeutet und W' für Wasser-
stoff steht, sowie ihrer Alkyl- und Aralkylester können
hergestellt werden aus Enaminen der Formel XVII, in welcher
n vorstehende Bedeutung hat und X¹ für Dialkylamino mit
2 bis 10 C-Atomen oder für einen Rest der Formel XVIIa,
worin m und o eine ganze Zahl von 1 bis 3, (m + o) ≥ 3
und A CH₂, NH, O oder S bedeutet, steht (Organikum, 6.
Auflage, S. 370, 1967),

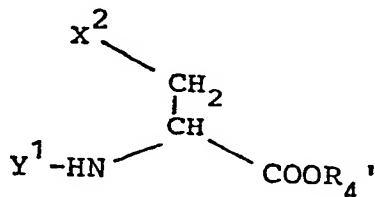


XVII



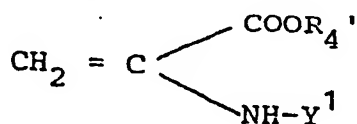
XVIIa

mit N-acylierten β-Halogen-α-amino-propionsäureestern der
Formel XVIII (freie Aminoverbindung s. Helv. Chim. Acta
40, 1541 (1957)), in welcher X² für Halogen, vorzugsweise
Chlor oder Brom, Y¹ für Alkanoyl mit 1 bis 5 C-Atomen,
Aroyl mit 7 bis 9 C-Atomen oder andere, in der Peptidchemie
übliche, sauer abspaltbare Schutzgruppen und R₄' für Alkyl
mit 1 bis 5 C-Atomen oder Aralkyl mit 7 bis 9 C-Atomen
steht



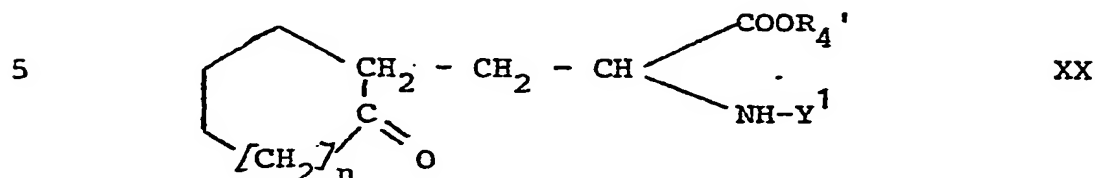
XVIII

oder mit Acrylsäureestern der Formel XIX (Chem. Ber. 91
2427 (1958)), in welcher Y¹ und R₄' vorstehende Be-
deutung haben

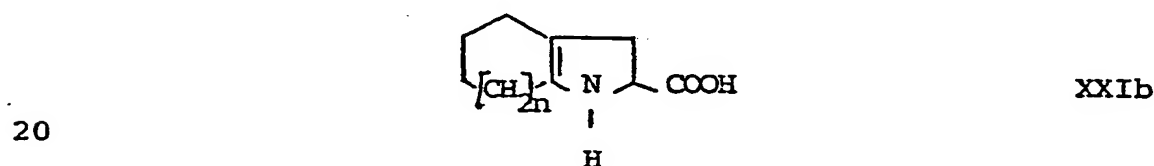
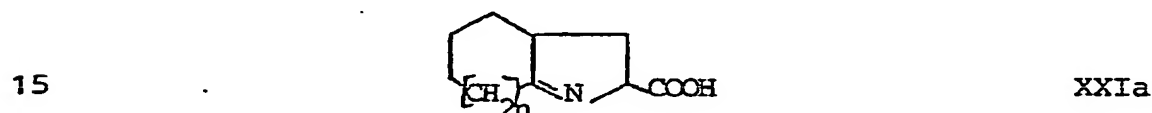


XIX

Verbindungen der Formel XX, in welcher R_4' und Y^1 vorstehende Bedeutung haben, umgesetzt,



10 diese mit Hilfe starker Säuren unter Acylamid- und Ester-
spaltung zu Verbindungen der Formel XXIa, die auch in der
tautomerer Form der Formel XXIb vorliegen können, in
welchen n vorstehende Bedeutung hat, cyclisiert,



die Verbindungen der Formel XXIa oder b, gegebenenfalls
nach Überführung in ihre C_1 - C_{18} -Alkyl- oder C_7 - C_{10} -Ar-
alkylester, durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von
25 Übergangsmetallkatalysatoren oder durch Reduktion mit
Boran-Amin-Komplexen oder komplexen Borhydriden trans-konfiguriert
Verbindungen der Formel III', in welcher n vorstehende Be-
deutung hat und W' für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 18
C-Atomen oder Aralkyl mit 7 bis 10 C-Atomen steht, über-
30 führt, gegebenenfalls Ester der Formel III' verseift,
und diese, falls W' Wasserstoff ist, gegebenenfalls zu
Verbindungen der Formel III', in welcher n vorstehende
Bedeutung hat und W' für Alkyl mit 1 bis 18 C-Atomen oder
Aralkyl mit 7 bis 10 C-Atomen steht, verestert.

35

In Am. Soc. 81 (1956) 2596 wird die Reaktion von 3-Brom-
propylamin mit einem Enamin des Cyclohexanons beschrieben.

Es wird weiter ausgeführt, daß für den Ablauf der Alkylierung eine freie NH_2 -Gruppe notwendig sei. Es ist daher überraschend, daß auch Halogenpropionsäure-Derivate mitacylierter Aminogruppe, wie sie die vorstehend beschriebenen Verbindungen der Formel XVIII darstellen, zur Alkylierung von Enaminen eingesetzt werden können. Dabei werden vorzugsweise Enamine des Cyclohexanons, Cycloheptanons eingesetzt. Als Aminkomponente kommt beispielsweise Diethylamin, Pyrrolidin, Piperidin oder Morpholin in Frage. Aber auch andere sekundäre Amine sind geeignet. Bevorzugt sind Pyrrolidincycloalkylene.

Formyl, Acetyl, Propionyl oder Benzoyl oder andere sauer abspaltbare Schutzgruppen wie z.B. tert.-Butyloxycarbonyl sind besonders geeignete Gruppen Y^1 der β -Brom bzw. Chlor- α -amino-carbonsäureester der Formel XVIII. Vorzugsweise setzt man die C_1 - C_3 -Alkyl- oder die Benzylester ein.

Die unter den basischen Versuchsbedingungen aus den β -Halogen- α -aminopropionsäureestern intermediär entstehenden Acrylsäurederivate der Formel XIX sind ebenfalls als Ausgangsverbindung geeignet. Sie werden z.B. durch Behandeln der Halogenaminopropionsäurederivate oder der analogen O-Tosyl-Serin-Derivate mit Basen hergestellt. Vorzugsweise werden tertiäre organische Basen wie z.B. Triäthylamin verwendet. Es ist von Vorteil, unter Zusatz geringer Mengen von Polymerisationsinhibitoren wie z.B. Hydrochinon in organischen Lösemitteln zu arbeiten. Die Acrylsäurederivate der Formel XIX können anstelle der Halogenpropionsäurederivate unter identischen Reaktionsbedingungen eingesetzt werden.

Als Lösemittel für die Enaminsynthese eignen sich nicht alkylierbare organische Lösemittel, wie beispielsweise Dimethylacetamid, DMSO, THF oder Toluol. Besonders geeignet ist Dimethylformamid.

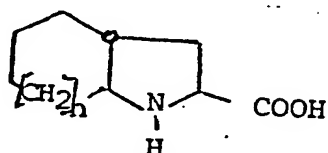
Es empfiehlt sich, die Enamine der Formel XVII im Überschuß einzusetzen und so N-Acyl-acrylester als Verunreinigung im Endprodukt zu vermeiden.

- 5 Die zur Cyclisierung notwendige Hydrolyse der N-Acylgruppe wird im allgemeinen gemeinsam mit einer Spaltung der Esterfunktion durch starke wäßrige Mineralsäuren wie Schwefelsäure oder bevorzugt Salzsäure bewirkt. Im Falle der N-tert.-Butyloxycarbonyl-Derivate der Formel XVII ist es bei
- 10 Verwendung von Dioxan/HCl oder wasserfreier Trifluoressigsäure beispielsweise möglich, die Esterfunktion zu erhalten, die Ester der Dehydrocarbonsäuren XXIa oder XXIb zu isolieren. Diese lassen sich durch Hydrierung in Gegenwart von Metallkatalysatoren oder Umsetzung mit Boran-Amin-Komplexen oder
- 15 komplexen Borhydriden in die trans-konfigurierten 2-Azabicyclocarbonsäureester der Formel III' überführen.

- Für die katalytische Hydrierung sind Edelmetall- oder
- Nickelkatalysatoren geeignet. Das bei der katalytischen Hydrierung auftretende Isomerenverhältnis ist von den Reaktions
- 20 dungen und der Art des verwendeten Katalysators abhängig. Eine Verkürzung der Reduktionszeit durch höheren Wasserstoffdruck

ist möglich, jedoch sollte die Temperatur niedrig gehalten werden. Als Lösemittel für die katalytische Hydrierung eignen sich beispielsweise Ethanol, Methanol, Essigester, Dioxan, Eisessig oder Gemische dieser Lösemittel.

Verbindungen der Formel III'b, in welcher n für eine ganze Zahl von 0 bis 10 und W' für Wasserstoff steht,



III'b

sind auch durch Reduktion von Verbindungen der Formeln XXIa oder b, in welchen n vorstehende Bedeutung hat, mit Boran-Amin-Komplexen oder komplexen Borhydriden in niederen Alkoholen zugänglich.

Als Reduktionsmittel ist Natriumborhydrid in Alkoholen, insbesondere in Methanol, Ethanol oder Isopropanol, bevorzugt. Ebenso verwendbar sind Amin-Boran-Komplexe in Eisessig.

Die Isolierung der reinen trans-Verbindungen der Formel

III'b kann beispielsweise durch chromatographische Verfahren oder Kristallisationsverfahren erfolgen.

Die reine trans-Verbindung der Formel III'b wird vorteilhafterweise durch fraktionierte Kristallisation aus dem Diastereomerengemisch der Amin-Boran-Komplex- oder Boranat-Reduktion abgetrennt.

Die Verbindungen der Formeln III'

können gegebenenfalls nach Methoden, wie sie z.B. in Houben-Weyl, Bd. VIII (1952) beschrieben sind, in die C₁-C₁₈-Alkyl- oder C₇-C₁₀-Aralkylester überführt werden.

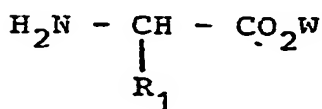
5

Die als Ausgangsstoffe zur Herstellung der Verbindungen der Formel I verwendeten Verbindungen der Formel II mit Y, Z = Wasserstoff, R₁ = Methyl und R₂ = Methyl oder Äthyl und X=Phenyl sind bekannt (europäische Patentanmeldung Nr. 37 231). Die Verbindungen der Formel II lassen sich nach verschiedenen Verfahrensweisen herstellen. Eine Synthesevariante geht von einem Keton der obengenannten Formel VII aus, das nach bekannten Verfahrensweisen in einer Mannich-Reaktion mit einer Verbindung der obengenannten Formel VI zusammen mit Aminosäureestern der Formel XXII,

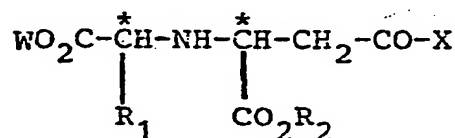
10

15

20



XXII



XXIII

worin R₁ und W die obengenannten Bedeutungen besitzen, zu einer Verbindung der Formel XXIII, worin R₁, R₂, X und W die obengenannten Bedeutungen besitzen, mit der

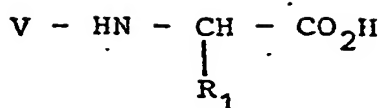
25

Einschränkung, daß im Falle W = ein hydrogenolytisch
abspaltbarer Rest, insbesondere Benzyl bedeutet, R_2
nicht die Bedeutung von W besitzen darf, umgesetzt.
Spaltet man den Rest W hydrogenolytisch mit Hilfe von
5 beispielsweise Palladium ab, werden Verbindungen der
Formel II mit Y, Z = Wasserstoff erhalten. Wird der
Rest W mit Säuren wie beispielsweise Trifluoressigsäure
oder Salzsäure in einem inerten organischen Lösungsmittel
wie beispielsweise Dioxan abgespalten, erhält man Ver-
10 bindungen der Formel II mit Y und Z zusammen = Sauer-
stoff.

Verbindungen der Formel XXIII sind auch durch Michael-
Addition einer Verbindung der obengenannten Formel V
mit einer Verbindung der obengenannten Formel XXII nach
bekannten Verfahrensweisen zugänglich. Bevorzugt eignet
sich dieses Verfahren zur Herstellung von solchen Ver-
bindungen der Formel XXIII, in denen R_1 = Methyl, R_2 =
Äthyl und X = Aryl bedeuten.

20 Die Verbindungen der Formel XXIII fallen als Diastereomeren-
gemische an. Bevorzugte Diastereomeren der Formel
XXIII sind solche, in denen die mit einem Stern markier-
ten chiralen C-Atome jeweils S-Konfiguration aufweisen.
25 Diese können durch Umkristallisieren oder durch
Chromatographie, beispielsweise an Kieselgel, abge-
trennt werden. Bei der nachfolgenden Abspaltung des
Restes W bleiben die Konfigurationen der chiralen
C-Atome erhalten.

30 Die als Ausgangsstoffe zur Herstellung der Verbindungen
der Formel I verwendeten Verbindungen der obengenannten
Formel IV werden aus den Verbindungen der obengenannten
Formel III durch Umsetzen mit einer N-geschützten
35 2-Aminocarbonsäure der Formel XXIV



XXIV

5 worin V eine Schutzgruppe^{ist} und R₁ die obengenannte Bedeutung besitzt, nach bekannten Verfahrensweisen erhalten. Als Schutzgruppe V, die nach beendeter Reaktion wieder abgespalten wird, kommen beispielsweise die Gruppen Benzyloxycarbonyl oder tert.-Butoxycarbonyl in Frage.

10

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III zur Herstellung einer Verbindung der Formel I erfolgt gemäß einer in der Peptidchemie bekannten Kondensationsreaktion, wobei als

15

Kondensationsmittel beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid und 1-Hydroxybenzotriazol zugesetzt werden.

Bei der nachfolgenden hydrogenolytischen Abspaltung des Restes W wird als Katalysator bevorzugt Palladium verwendet, während bei der sauren Abspaltung des Restes

20

W als Säuren bevorzugt Trifluoressigsäure oder Chlorwasserstoff eingesetzt werden.

In den oben beschriebenen Reaktionen zur Herstellung der Verbindungen der Formeln III', IV und I bleiben

25

jeweils die Konfigurationen der Zwischenprodukte an den Brückenkopf C-Atomen 3a und (6+n) a erhalten. Im Falle der trans-Konfiguration der H-Atome an den C-Atomen 3a und (6 + n)a werden die betreffenden Verbindungen teils als reine Diastereomere, teils als Gemische von

30

Diastereomeren erhalten, die wie oben angegeben, die 2ß, 3aα, (6+n)aß bzw. die 2ß, 3aß, (6+n)aα-Konfiguration aufweisen. Diese Isomeren können leicht durch Umkristallisation oder Chromatographie getrennt werden.

35

Werden zur Herstellung der Verbindungen der Formeln III', IV oder I entsprechende Ausgangsstoffe mit cis-Konfiguration der H-Atome an C-3 a und C-(6+n)a eingesetzt, werden fast ausschließlich die exo (bzw.ß)-Isomeren erhalten,

welche durch Umkristallisation oder durch Chromatographie von geringen Anteilen der Isomeren befreit werden können.

- 5 Die gemäß oben beschriebenen Verfahrensweisen erhaltenen Verbindungen der Formel III' fallen als racemische Gemische an und können als solche in die weiteren oben beschriebenen Synthesen eingesetzt werden. Sie können aber auch nach Auftrennung der Racemate mit üblichen
- 10 Methoden beispielsweise über Salzbildung mit optisch aktiven Basen oder Säuren in die optischen Antipoden als reine Enantiomere eingesetzt werden.
- 15 Fallen die Verbindungen der Formel I als Racemate an, können auch diese nach den üblichen Methoden wie beispielsweise über Salzbildung mit optisch aktiven Basen oder Säuren in ihre Enantiomeren gespalten werden.
- 20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I liegen als innere Salze vor. Als amphotere Verbindungen können sie Salze mit Säuren oder Basen bilden. Diese Salze werden in üblicher Weise durch Umsetzen mit einem Äquivalent Säure bzw. Base hergestellt.
- 25 Die Verbindungen der Formel I und deren Salze besitzen lang andauernde, intensive blutdrucksenkende Wirkung. Sie sind starke Hemmer des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE-Hemmer). Sie können zur Bekämpfung des Bluthochdrucks verschiedener Genese eingesetzt werden. Auch
- 30 ihre Kombination mit anderen blutdrucksenkenden, gefäß-erweiternden oder diuretisch wirksamen Verbindungen ist möglich. Typische Vertreter dieser Wirkklassen sind z.B. in Erhardt-Ruschig, Arzneimittel, 2. Auflage, Weinheim, 1972, beschrieben. Die Anwendung kann intravenös, subcutan
- 35 oder peroral erfolgen.

Die Dosierung bei oraler Gabe liegt bei 1-100 mg, vorzugsweise bei 1-40 mg je Einzeldosis bei einem normalgewichtigen erwachsenen Patienten. Sie kann in schweren Fällen auch erhöht werden, da toxische Eigenschaften bisher nicht beobachtet wurden. Auch eine Herabsetzung der Dosis ist möglich und vor allem dann angebracht, wenn gleichzeitig Diuretika verabreicht werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können oral oder parenteral in entsprechender pharmazeutischer Zubereitung verabreicht werden. Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür üblichen Zusatzstoffen wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln vermischt und durch übliche Methoden in geeignete Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wäßrige, alkoholische oder ölige Suspensionen oder wäßrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z.B. Gummi arabicum, Magnesiumkarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- oder Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder Lösungsmittel kommen beispielsweise pflanzliche und tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

25

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen oder deren physiologisch verträgliche Salze, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weitere Hilfstoffe in Lösung, Suspensionen oder Emulsionen gebracht. Als Lösungsmittel für die neuen aktiven Verbindungen und die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze kommen z.B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösungen oder Alkohole, z.B. Äthanol, Propandiol oder Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glukose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.








35

Die außerordentlich starke Wirksamkeit der Verbindungen gemäß Formel I wird durch die pharmakologische Daten der nachfolgenden Tabellen belegt:

- 5 Intraduodenale Gabe an der narkotisierten Ratte, 50 % Hemmung der durch 310 ng Angiotensin I ausgelösten Presserreaktion 30 min. nach Applikation in der Dosis=ED₅₀:

10 Tabelle I

(H-Atome an C-3a und C-(6+n)a in Formel I besitzen cis-Konfiguration)

n	X	Y	Z	R ₂	R ₁	ED ₅₀ (µg/kg)
0		H	H	C ₂ H ₅	CH ₃	40
0		H	H	H	CH ₃	700
1		H	H	C ₂ H ₅	CH ₃	50
1		H	H	H	CH ₃	600
2		H	H	C ₂ H ₅	CH ₃	230
2		H	H	H	CH ₃	840
1		- O -	-	C ₂ H ₅	CH ₃	390

Die Symbole n, X, Y, Z, R₁ und R₂ beziehen sich auf die Verbindungen der Formel I.

Tabelle II

H-Atome an C-3a und C-(6+n)a besitzen trans-Konfiguration; X = Phenyl, R₁ = Methyl

n	Y	Z	R ₂	Konfiguration des Bicyclus	ED ₅₀ (µg/kg)
0	H	H	H	2S, 3aR, 6aS	700
0	H	H	C ₂ H ₅	2S, 3aR, 6aS	40
1	H	H	H	2S, 3aR, 7aS	800
1	H	H	C ₂ H ₅	2S, 3aR, 7aS	55
1	H	H	H	2S, 3aS, 7aR	850
1	H	H	C ₂ H ₅	2S, 3aS, 7aR	65
2	H	H	H	2S, 3aR, 8aS	1080
2	H	H	C ₂ H ₅	2S, 3aR, 8aS	110
1	- O -		C ₂ H ₅	2S, 3aR, 7aS	180

Die Symbole n, X, Y, Z, R₁ und R₂ beziehen sich auf die Verbindungen der Formel I.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese auf die stellvertretend genannten Verbindungen zu beschränken:

Beispiel 1

2B, 3aB, 7aB-Octahydroindol-2-carbonsäure

5. a) N-Acetyl-3aB, 7aB-Octahydroindol

10 Zu einer Lösung von 77 g Indol in 700 ml Eisessig werden 3,5 g Platinoxid gegeben. Man hydriert zunächst 16 Stunden bei 20 bis 25°C unter 100 Atmosphären und anschließend bei 20 bis 25°C unter Normaldruck, bis die Wasserstoffaufnahme beendet ist. Der Katalysator wird abgesaugt und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung alkalisch
15 gestellt. Nach Sättigung mit Natriumchlorid wird die wässrige Phase vier mal mit Methylenchlorid extrahiert und die organische Phase getrocknet und eingedampft.

20 Der Rückstand wird in 250 ml Pyridin aufgenommen, mit 93 ml Acetanhydrid versetzt, wonach man das Gemisch 12 Stunden bei 20 bis 25°C reagieren läßt. Nach Abdestillieren des Pyridin wird der Rückstand mit Wasser versetzt und mit konz. wässr. Natrium-
25 hydroxid alkalisch gestellt. Man extrahiert die wäßrige Phase mit Methylenchlorid, wäscht die erhaltene organische Phase mit 2n-Salzsäure und anschließend mit Wasser. Nach Trocknen und Einengen der Lösung wird der Rückstand destilliert.

30 Ausbeute: 85 g ; Kp : 91 bis 95°C / 0.2 mm Hg

b) N-Acetyl-2-methoxy-3aB, 7aB-octahydroindol

35 54 g N-Acetyl-3aB, 7aB-octahydroindol werden in Methanol unter Zusatz von Tetramethylammonium-tetrafluoroborat gemäß den Angaben in Liebigs Ann.

Chem. 1978, Seite 1719 anodisch oxidiert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand über 500 g Kieselgel mittels Essigester filtriert. Aus der Essigester-Lösung werden nach dem Eindampfen 53,6 g des obengenannten Produktes erhalten. R_f -Wert (Dünnschichtchrom.): 0.33 (Kieselgel, Essigester).

c) N-Acetyl-2 β ,3 α ,7 α -octahydroindol-2-carbonsäurenitril

Zu einer Lösung von 49,8 g N-Acetyl-2-methoxy-3 α ,7 α -octahydroindol in 250 ml Methylenchlorid werden bei -40°C 25 g Trimethylsilylcyanid in 50 ml Methylenchlorid zugetropft. Anschließend werden 35,9 g Bortrifluoridätherat so zugetropft, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches -20°C nicht übersteigt. Nach 2 Stunden Reaktionszeit bei -20°C erhöht man die Temperatur langsam auf 0°C, rührt über Nacht bei 0°C und anschließend noch eine Stunde bei 20 bis 25°C. Man gibt Wasser hinzu und rührt 10 Min. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet, eingeengt und der Rückstand mit Diisopropyläther verrieben.

Ausbeute: 47 g; Fp.: 128° bis 130°C.

d) 2 β ,3 α ,7 α -Octahydroindol-2-carbonsäure

10 g N-Acetyl-2 β ,3 α ,7 α -octahydroindol-2-carbonsäurenitril werden in 30 ml konz. Bromwasserstoff zwei Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Bromwasserstoffs wird der Rückstand mit wenig Aceton verrührt und abgesaugt.

Eine wäßrige Lösung des Produktes wird mit einem schwach basischen Ionenaustauscher auf einen pH-Wert von 6,0 gestellt. Nach Filtration wird die Lösung eingedampft und der Rückstand über Kieselgel mit einem Gemisch von Methylenchlorid, Methanol, Eisessig und Wasser im Verhältnis 20 : 10 : 0,5 : 0,5 filtriert. Das Eluat wird eingeeengt und der Rückstand mit Diisopropyläther verrieben.

Ausbeute: 7,6 g

¹H-NMR-Spektrum* : 1,0-2,5 (m, 11H); 3,4-3,9 (m, 1H);
4,0-4,5 (m, 1H); 7,5-8,3 (s-breit,
mit D₂O austauschbar)

Verfährt man analog den unter Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweisen, so erhält man die unter Beispiel 2 und Beispiel 3 im folgenden genannten Verbindungen:

Beispiel 2

2ß,3aß, 6aß-Octahydrocyclopenta/_b_7-pyrrol-2-carbonsäure

a) N-Acetyl-cis-octahydrocyclopenta/_b_7-pyrrol

¹H-NMR-Daten: 1,0 bis 2,3 (m, 9H);
2,0 (d, 3H);
3,3 bis 4,2 (m, 3H)

b) N-Acetyl-2-methoxy-cis-octahydrocyclopenta/_b_7-pyrrol

¹H-NMR-Daten: 0,9 bis 2,6 (m, 9H);
2,1 (s, 3H);
3,3 (s, 3H);

* Die ¹H-NMR-Daten wurden hier wie im folgenden in CDCl₃ ermittelt und werden hier wie im folgenden in ppm angegeben.

3,8 - 4,3 (m, 1H);

4,7 - 5,5 (m, 1H).

c) N-Acetyl-2-cyano-cis-octahydrocyclopenta/b7pyrrol

5

¹H-NMR-Daten: 1,0 - 3,0 (m, 9H);

2,1 (d, 3H);

3,5 - 4,1 (m, 1H);

4,4 - 4,7 (m, 1H).

10

d) 2B,3aB,6aB-Octahydrocyclopenta/b7pyrrol-2-carbon-
säure

¹H-NMR-Daten: 1,0 - 2,3 (m, 9H);

15

3,5 - 3,9 (m, 1H);

4,0 - 4,6 (m, 1H);

7,7 - 8,4 (s-breit, mit D₂O austauschbar)

Beispiel 3

20

2B,3aB,8aB-Decahydrocyclohepta/b7pyrrol-2-
carbonsäure

a) N-Acetyl-cis-decahydrocyclohepta/b7pyrrol

25

¹H-NMR-Daten: 0,9 - 2,5 (m, 13H);

2,1 (s, 3H);

3,1 - 4,1 (m, 3H).

30

b) N-Acetyl-2-methoxy-cis-decahydrocyclohepta/b7
pyrrol

¹H-NMR-Daten: 0,9 - 2,7 (m, 13H);

2,1 (s, 3H);

35

3,2 (s, 3H);

3,7 - 4,2 (m, 1H);

4,7 - 5,3 (m, 1H)

c) N-Acetyl-2-cyano-cis-decahydrocyclohepta/7pyrrol

¹H-NMR-Daten: 0,9 - 3,1 (m, 13H);
2,1 (s, 3H);
3,5 - 4,1 (m, 1H);
4,3 - 4,7 (m, 1H)

d) 2B, 3aB, 8aB-Decahydrocyclohepta/7pyrrol-2-carbon-
säure

¹H-NMR-Daten: 0,8 - 2,4 (m, 13H);
3,5 - 3,9 (m, 1H);
4,1 - 4,6 (m, 1H);
7,6 - 8,3 (s-breit, mit D₂O austauschbar)

Beispiel 4

2B, 3aB, 7aB-Octahydroindol-2-carbonsäure

a) 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-1H-chinolin-2-on

392 g Cyclohexanon und 212 g Acrylnitril werden zusammen mit 20 g Cyclohexylamin, 4 g Eisessig und 0,4 g Hydrochinon 4 Stunden am Rückfluß bis zu einer Endtemperatur von 200°C erhitzt. Nach Destillation bei 100 bis 150°C / 0,5 mm Hg wird der zurückgebliebene Rückstand, der das gewünschte Produkt enthält, aus n-Hexan umkristallisiert.

Das Destillat wird 2 Tage mit 10 ml 10%iger Essigsäure auf 200°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird weiteres Produkt erhalten, das aus Methanol/Wasser kristallisiert.

Insgesamt werden 460 g der Titelverbindung, Fp: 143 - 144°C erhalten.

b) cis-Octahydro-1H-chinolin-2-on

5 Eine Lösung von 80 g 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-1H-chinolin-2-on wird mit einem Gramm Platin-(IV)-oxid versetzt und bei 20 bis 25°C unter Normaldruck hydriert. Nach Filtration der Reaktionslösung wird diese eingedampft und der Rückstand aus n-Hexan fraktioniert kristallisiert. Man erhält 35 g Cis-Octahydro-1H-chinolin-2-on vom Fp. 123 bis 126°C.

10

c) 3,3-Dichlor-cis-octahydro-1H-chinolin-2-on

15 Eine Lösung von 23 g Cis-Octahydro-1H-chinolin-2-on in 350 ml wasserfreiem Chloroform wird mit 28,8 g Phosphorpentachlorid versetzt. Hierzu werden 43,1 g Sulfurylchlorid in 45 ml wasserfreiem Chloroform innerhalb von 30 Min. bei 20 bis 30°C tropfenweise gegeben und das Reaktionsgemisch 5 Stunden bei Siedetemperatur gerührt. Nach Stehenlassen über Nacht wird das Gemisch mit auf 0°C gekühltem wäßrigem Kaliumcarbonat neutral gestellt. Die wäßrige Phase wird 2 mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird aus Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Man erhält 32g blaßgelbe Kristalle von Fp. 176 bis 177°C.

20

25

d) 3-Chlor-cis-octahydro-1H-chinolin-2-on

30

35

15,9 g 3,3-Dichlor-cis-octahydro-1H-chinolin-2-on werden in einem Liter Äthanol unter Zusatz von 10 ml Triäthylamin und Raney-Nickel bei 20 bis 25°C unter Normaldruck bis zur Aufnahme von einem Mol-Äquivalent Wasserstoff hydriert. Nach Filtration wird die Lösung eingedampft, der Rückstand in Essigester aufgenommen, die Lösung zweimal mit Wasser extrahiert

und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt mit Diisopropyläther verrieben und abgesaugt. Es werden farblose Kristalle vom Fp. 185°C erhalten.

5 e) 2B,3aB,7aB-Octahydroindol-2-carbonsäure

3,75 g 3-Chlor-cis-octahydro-1H-chinolin-2-on werden in eine siedende Lösung von 6,63 g Bariumhydroxid-octahydrat in 120 ml Wasser gegeben. Nach 10 3,5 stündigem Erhitzen unter Rückfluß wird das Reaktionsgemisch mit 0,9 ml konz. Schwefelsäure versetzt, eine weitere Stunde zum Sieden erhitzt und anschließend über Nacht stehen gelassen.

15 Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und das mit 1n Natriumhydroxid auf einen pH-Wert von 6,5 gestellte Filtrat zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit siedendem Äthanol extrahiert, einge- 20engt und zur Kristallisation gebracht.
Ausbeute: 3.1 g

Auf analoge Weise, wie in Beispiel 4 beschrieben, lassen sich auch die Verbindungen 2B-cis-Octahydro- 25 cyclopenta/-b_7pyrrol-2-carbonsäure (entspricht Verbindung aus Beispiel 2 d) und 2B,3aB,8aB-Deca- hydrocyclohepta/-b_7pyrrol-2-carbonsäure (entspricht Verbindung in Beispiel 3 d) herstellen.

30 Beispiel 5

2B,3aB,7aB-Octahydroindol-2-carbonsäure-benzylester-
Hydrochlorid

35 3 ml Thionylchlorid werden zu 25 ml Benzylalkohol zuge-
tropft. Hierzu werden 3 g 2B,3aB,7aB-Octahydroindol-
2-carbonsäure-hydrochlorid gegeben. Man läßt das

Reaktionsgemisch 2 Tage bei 5°C stehen, wonach sich eine klare Lösung bildet. Nach dem Eindampfen wird der erhaltene Rückstand mit Diisopropyläther versetzt und abgesaugt. Man erhält 3,8 g der Titelverbindung vom
5 Fp. 150°C (Zers.).

In analoger Weise, wie in Beispiel 5 beschrieben, lassen sich die nachfolgenden Ester-Verbindungen der Beispiele 6 und 7 herstellen:

10

Beispiel 6

2ß,3aß,6aß-Octahydrocyclopenta/7b 7pyrrol-2-carbon-
säure-benzylester-Hydrochlorid

15

¹H-NMR-Daten: 1,0 - 2,3 (m, 9H);
3,4 - 3,9 (m, 1H);
4,1 - 4,6 (m, 1H);
5,1 (s, 2H);
20 7,2 (s, 5H).

Beispiel 7

25

2ß,3aß,8aß-Decahydrocyclohepta/7b 7pyrrol-2-carbon-
säure-benzylester-Hydrochlorid

30

¹H-NMR-Daten: 0,9 - 2,3 (m, 13H);
3,5 - 3,9 (m, 1H);
4,2 - 4,7 (m, 1H);
5,2 (s, 2H);
7,2 (s, 5H).

Beispiel 8

35

2ß,3aß,7aß-Octahydroindol-2-carbonsäure-tert.butylester-
Hydrochlorid

Zu einer auf -10 °C gekühlten Lösung von 10 g 2B,3aB,7aB-Octahydroindol-2-carbonsäure in 100 ml Dioxan werden 10 ml konz. Schwefelsäure und 50 g Isobutylen gegeben. Das Reaktionsgemisch wird im Autoklaven langsam auf 20 bis 25°C erwärmt und 20 Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

Man gibt das Gemisch in eiskaltes 50%iges wäßriges Natriumhydroxid und extrahiert mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird in Ether aufgenommen und mittels etherischem Chlorwasserstoff auf einen pH-Wert von 2,0 bis 3,0 gestellt. Man engt zur Trockene ein und verreibt das Produkt mit Diisopropylether. Nach Absaugen werden 7,3 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR-Daten: 1,0 - 2,5 (m, 11H);
1,3 (s, 9H);
3,4 - 3,9 (m, 1H);
4,0 - 4,5 (m, 1H).

Folgende Ester-Verbindungen der Beispiele 9 und 10
können analog der in Beispiel 8 beschriebenen Verfahrensweise hergestellt werden:

Beispiel 9

2B,3aB,6aB-Octahydrocyclopenta[⁻b]pyrrol-2-carbonsäure-tert. butylester-Hydrochlorid

¹H-NMR-Daten: 1,0 - 2,7 (m, 9H);
1,3 (s, 9H);
3,4 - 3,9 (m, 1H);
4,0 - 4,5 (m, 1H).

Beispiel 10

2B,3aB,8aB-Decahydrocyclohepta/7b 7pyrrol-3-carbonsäure-
tert.butylester-Hydrochlorid

5

¹H-NMR-Daten: 0,8 - 2,9 (m,13H);
1,3 (s,9H);
3,4 - 3,9 (m,1H);
4,0 - 4,5 (m,1H).

10

Beispiel 11

15

N-(1 S-Carbethoxy-3-phenyl propyl)-S- alanyl-2S,3aR,
7aR-octahydroindol-2-carbonsäure-benzylester (= Dia-
stereomer A 11) und N-(1S-Carbethoxy-3-phenyl propyl)-
S- alanyl-2R, 3aS, 7aS-Octahydroindol-2-carbonsäure-
benzylester (= Diastereomer B 11).

20

2,5 g N-(1 S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S- alanin,
1,22 g 1-Hydroxy-benzotriazol, 2,5 g (d,l)-2B,3aB,7aB-
Octahydroindol-2-carbonsäure-benzylester-Hydrochlorid,
1,25 ml N-Ethylmorpholin und 2 g Dicyclohexylcarbo-
diimid werden bei 0°C in 20 ml Dimethylformamid gegeben.

25

Man rührt 1 Stunde bei 0°C, erwärmt das Gemisch langsam
auf Raumtemperatur und rührt über Nacht bei 20 bis
25°C.

30

Das Reaktionsgemisch wird mit 25 ml Essigester versetzt;
ausgefallener Harnstoff wird abgesaugt. Nach Eindampfen
der Lösung wird der erhaltene Rückstand in 50 ml Ether
aufgenommen, die etherische Lösung mit gesättigtem
wäßrigem Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen,
getrocknet und eingeengt. Es wird ein Gemisch der oben-
genannten Diastereomeren A 11 und B 11 erhalten, welches
über Kieselgel mit einem Gemisch von Cyclohexan/Essig-
ester (4:1) getrennt wird.

35

R_f-Wert für Diastereomer A 11: 0.36

R_f-Wert für Diastereomer B 11: 0.34

5 Die folgenden Verbindungen der Beispiele 12 bis 16
werden in analoger Verfahrensweise, wie in Beispiel 11
beschrieben, erhalten:

Beispiel 12

10 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S- alanyl-2S, 3aR,
7aR-octahydroindol-2-carbonsäure-tert.butylester (=Dia-
stereomer A 12).

15 ¹H-NMR-Daten: 1,25 (d+t, 6H);
1,35 (s, 9H);
1,3 - 3,6 (m, 18H);
4,2 (q, 2H);
4,4 (m, 1H);
20 7,3 (s, 5H).

Beispiel 13

25 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S- alanyl-2S, 3aR,
6aR-octahydrocyclopenta/ b 7pyrrol-2-carbonsäure-benzyl-
ester (= Diastereomer A 13).

30 ¹H-NMR-Daten: 1,1 (d, 3H);
1,3 (t, 3H);
1,3 - 2,4 (m, 10H);
2,3 - 3,4 (m, 6H);
4,1 (q, 2H);
4,55 (d, 1H);
5,2 (s, 2H);
7,2 (s, 5H);
7,4 (s, 5H).

Beispiel 14

5 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S- alanyl-2S, 3aR,
8aR)-decahydrocyclohepta/ b /pyrrol-2-carbonsäure-
benzylester (= Diastereomer A 14).

¹H-NMR-Daten: 1,2 (d + t, 6H);
1,3 - 2,4 (m, 14H);
2,3 - 3,4 (m, 6H);
10 4,2 (q, 2H);
4,6 (m, 1H);
5,2 (s, 2H);
7,25 (s, 5H);
7,4 (s, 5H).

15

Beispiel 15

20 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S- alanyl-2S, 3aR,
6aR)-octahydrocyclopenta/ b -7pyrrol-2-carbonsäure-
tert.butylester (= Diastereomer A 15).

¹H-NMR-Daten: 1,1 (d, 3H);
1,3 (t, 3H);
1,3 - 2,4 (m, 10H);
25 1,4 (s, 9H);
2,3 - 3,4 (m, 6H);
4,2 (q, 2H);
4,6 (m, 1H);
7,2 (s, 5H).

30

Beispiel 16

35 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S- alanyl-2S, 3aR,
8aR)-decahydrocyclohepta/ b /pyrrol-2-carbonsäure-
tert.butylester (= Diastereomer A 16).

¹H-NMR-Daten: 1,1 (d, 3H);
 1,3 (t, 3H);
 1,4 (s, 9H);
 1,4 - 2,5 (m, 14H);
 2,3 - 3,4 (m, 6H);
 4,1 (q, 2H);
 4,7 (m, 1H);
 7,3 (s, 5H).

10 Beispiel 17

N-(1 S-Carbethoxy-3-phenyl)propyl)-S- alanyl-2S, 3aR,
 7aR-octahydroindol-2-carbonsäure-Hydrochlorid

15 Methode A:

0,7 g Diastereomer A 11 aus Beispiel 11 werden in 25 ml Äthanol mit 100 ml Palladium-Tierkohle (10 %) bei 20 bis 25°C unter Normaldruck hydriert. Nach Abtrennen des Katalysators wird die Lösung mit 0,5 n äthanolischem Chlorwasserstoff bis zur sauren Reaktion versetzt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit Diisopropylether verrieben. Es werden 400 mg der Titelverbindung vom Fp. 198 bis 200°C erhalten.

25 ¹H-NMR-Daten der freien Base: 1,0 - 3,0 (m, 19H);
 3,0 - 3,3 (t, 1H);
 3,3 - 3,9 (m, 3H);
 3,9 - 4,4 (q, 2H);
 4,4 - 4,7 (breites s, 4H);
 7,2 (s, 5H).

30 Methode B:

Eine Lösung von 0,8 g Diastereomer A 12 aus Beispiel 12 in 5 ml Methylenchlorid wird mit trockenem Chlorwasserstoff-Gas gesättigt und 16 Stunden bei 20 bis 25°C stengelassen. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt; der Rückstand wird mit Diisopropylether verrieben und

abgesaugt.

Ausbeute: 550 mg.

Beispiel 18

5

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S- alanyl-2S, 3aR,
6aR-octahydrocyclopenta_bpyrrol-2-carbonsäure-
Hydrochlorid

10 Diese Verbindung wird aus dem Diastereomeren A 13 des Beispiels 13 in einer zur Methode A des Beispiels 17 analogen Verfahrensweise erhalten.

15 ¹H-NMR-Daten: 1,2 (d, 3H);
1,3 (t, 3H);
1,2 - 3,8 (m, 16H);
4,15 (q, 2H);
4,2 - 4,6 (m, 4H);
20 7,2 (s, 5H).

20

Beispiel 19

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S- alanyl-2S,3aR,
8aR-decahydrocyclohepta_bpyrrol-2-carbonsäure-
Hydrochlorid

25

Diese Verbindung wird aus dem Diastereomeren A 14 des Beispiels 14 analog der in Beispiel 17 beschriebenen Methode A hergestellt.

30 ¹H-NMR-Daten: 1,2 (d, 3H);
1,3 (t, 3H);
1,2 - 3,8 (m, 20H);
4,2 (q, 2H);
35 4,0 - 4,7 (m, 4H);
7,2 (s, 5H).

Die Verbindungen der Beispiele 18 bzw. 19 können auch

aus den Diastereomeren A 15 bzw. A 16 gemäß der in Beispiel 17 beschriebenen Methode B hergestellt werden.

Beispiel 20

5

N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S- alanyl-2S, 3aR,
7aR-octahydroindol-2-carbonsäure

10

Eine Lösung von 1 g N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-
S- alanyl-2S, 3aR, 7aR-octahydroindol-2-carbonsäure-
Hydrochlorid in 10 ml Wasser wird mit zwei Äquivalenten
Kaliumhydroxid und einem 10%igen Überschuß 4n-

15

Kaliumhydroxid versetzt. Nach 8stündigem Rühren bei
20 bis 25°C wird die Reaktionslösung mit 2 n-Salzsäure
auf einen pH-Wert von 4,0 gestellt und im Vakuum einge-
engt. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen;
von abgeschiedenem Salz wird abfiltriert. Die Essig-
esterlösung wird eingeengt, der Rückstand mit Diisopropyl-
ether verrieben und abgesaugt.

20

Ausbeute: 0,6 g

¹H-NMR-Daten: 1,2 (d, 3H);

1,2 - 3,8 (m, 18H);

4,0 - 4,6 (m, 4H);

25

7,2 (s, 5H).

Beispiel 21

N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S- alanyl-2S, 3aR,
6aR-octahydrocyclopenta/7b 7pyrrol-2-carbonsäure

30

Diese Verbindung wird aus der Verbindung von Beispiel 18
analog dem in Beispiel 20 beschriebenen Verfahren
hergestellt.

¹H-NMR-Daten: 1,2 (d, 3H);
1,2 - 3,8 (m, 16H);
4,05 - 4,7 (m, 4H);
7,2 (s, 5H).

5

Beispiel 22

N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S- alanyl-2S, 3aR,
8aR-decahydrocyclohepta/ b 7pyrrol-2-carbonsäure

10

Diese Verbindung wird aus der Verbindung von Beispiel 19 analog dem in Beispiel 20 beschriebenen Verfahren hergestellt.

15 ¹H-NMR-Daten: 1,2 (d, 3H);
1,3 - 3,9 (m, 20H);
4,0 - 4,7 (m, 4H);
7,2 (s, 5H).

20 Beispiel 23

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-3-oxo-propyl)-S- alanyl-2B,
3aB, 7aB-octahydroindol-2-carbonsäure-tert.butylester

25 2,5 g N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-3-oxo-propyl)-S-a¹lanin
werden zusammen mit 1,2 g 1-Hydroxybenztriazol, 2,5 g
2B, 3aB, 7aB-Octahydroindol-2-carbonsäure-tert.butyl-
ester-Hydrochlorid (d,l), 1,25 ml N-Ethylmorpholin und
2 g Dicyclohexylcarbodiimid in 20 ml Dimethylformamid
30 gegeben. Man rührt 1 Stunde bei 0°C und anschließend
12 Stunden bei 20 bis 25°C.

Die Reaktionslösung wird mit 25 ml Essigester verdünnt;
abgeschiedener Harnstoff wird abgesaugt. Nach dem
35 Einengen im Vakuum wird der erhaltene Rückstand in Ether
aufgenommen, die etherische Lösung mit gesättigtem

wäßrigem Natriumbicarbonat und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält 3 g der Titelverbindung als Diastereomerengemisch.

- 5 ¹H-NMR-Daten: 1,2 (s, 9H);
0,9 - 2,6 (m, 18H);
3,5 - 5,1 (m, 6H);
7,2 - 8,2 (m, 5H).

- 10 Das Diastereomerengemisch kann über Kieselgel mit Cyclohexan-Essigester als Elutionsmittel in die optisch reinen Verbindungen getrennt werden.

Beispiele 24 bis 28

- 15 Die nachfolgenden Verbindungen der Beispiele 24 bis 28 lassen sich in einer zu Beispiel 23 analogen Verfahrensweise unter Verwendung der entsprechenden bicyclischen Carbonsäureester-Verbindungen herstellen.

20 Beispiel 24

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-3-oxo-propyl)-S- alanyl-2B, 3aB, 6aB-octahydrocyclopenta/ b /pyrrol-2-carbonsäure-tert.butylester

- 25 ¹H-NMR-Daten: 1,2 (s, 9H);
0,9 - 2,5 (m, 16H);
3,5 - 5,1 (m, 6H);
7,2 - 8,2 (m, 5H).

30 Beispiel 25

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-3-oxo-propyl)-S- alanyl-2S, 3aR, 8aR-decahydrocyclohepta/ b /pyrrol-2-carbonsäure-tert.butylester

¹H-NMR-Daten: 1,4 (s, 9H);
1,0 - 2,8 (m, 20H);
3,4 - 5,1 (m, 6H);
7,2 - 8,2 (m, 5H).

5

Beispiel 26

N-(1 S-Carbethoxy-3-phenyl-3-oxy-propyl)-S- alanyl-
2ß, 3aß, 7aß-octahydroindol-2-carbonsäure-benzylester

10

¹H-NMR-Daten: 1,2 (d, 3H);
1,3 (t, 3H);
1,4 - 2,4 (m, 10H);
2,4 - 3,9 (m, 6H);
4,2 (q, 2H);
4,3 - 4,8 (m, 1H);
5,2 (s, 2H);
7,2 (s, 5H);
7,4 - 8,0 (m, 5H).

15

20

Beispiel 27

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-3-oxo-propyl)-S- alanyl-
2ß, 3aß, 6aß-octahydrocyclopenta/ b 7pyrrol-2-carbon-
säure-benzylester

25

¹H-NMR-Daten: 1,25 (d+t, 6H);
1,4 - 2,4 (m, 8H);
2,4 - 3,8 (m, 6H);
4,2 (q, 2H);
4,3 - 4,8 (m, 1H);
5,2 (s, 2H);
7,2 (s, 5H);
7,4 - 8,0 (m, 5H).

30

Beispiel 28

5 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-3-oxo-propyl)-S- alanyl-
2ß, 3aß, 8aß-decahydrocyclohepta/7b 7pyrrol-2-carbon-
säure-benzylester

10 ¹H-NMR-Daten: 1,2 (d, 3H);
 1,3 (t, 3H);
 1,4 - 2,5 (m, 12H);
 2,4 - 3,8 (m, 6H);
 4,2 (q, 2H);
 4,3 - 4,8 (m, 1H);
 5,2 (s, 2H);
 7,2 (s, 5H);
 15 7,4 - 8,0 (m, 5H).

Beispiel 29

20 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-3-oxo-propyl)-S- alanyl-
2ß, 3aß, 7aß-octahydroindol-2-carbonsäure-Trifluor-
acetat

25 2,6 g des Diastereomerengemischs des Beispiels 23 werden
 in 15 ml Trifluoressigsäure 2 Stunden bei 20 bis 25°C
 gerührt. Man engt die Lösung im Vakuum ein, verreibt
 den Rückstand mit Diisopropylether und saugt ab.
 Ausbeute: 0,8 g

30 ¹H-NMR-Daten: 1,2 (d+t, 6H);
 1,3 - 3,6 (m, 16H);
 4,2 (q, 2H);
 4,1 - 4,6 (m, 4H);
 7,3 - 8,1 (m, 5H).

Beispiel 30

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-3-oxo-propyl)-S-alanyl-2B,
3aß, 6aß-octahydrocyclopenta/ b /pyrrol-2-carbonsäure-
5 Trifluoracetat

Diese Verbindung wird analog der in Beispiel 29 beschriebenen Verfahrensweise hergestellt.

10 ¹H-NMR-Daten: 1,2 (d + t, 6H);
1,3 - 3,6 (m, 14H);
4,15 (q, 2H);
4,0 - 4,6 (m, 4H);
7,3 - 8,0 (m, 5H).

15

Beispiel 31

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-3-oxo-propyl)-S-alanyl-2B,
3aß, 8aß-decahydrocyclohepta/ b /pyrrol-2-carbonsäure

20

1 g N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-3-oxo-propyl)-S-alanyl-
2B, 3aß, 8aß-decahydrocyclohepta/ b /pyrrol-2-carbonsäure-
tert.butylester werden in 10 ml Methylenchlorid gelöst,
mit Chlorwasserstoff-Gas gesättigt und 16 Stunden bei
25 20 bis 25°C stehengelassen. Man engt im Vakuum ein und
verreibt den Rückstand mit Diisopropylether und saugt
ab. Ausbeute: 0,4 g

30 ¹H-NMR-Daten: 1,3 (d + t, 6H);
1,3 - 3,8 (m, 18H);
4,2 (q, 2H);
4,0 - 4,7 (m, 4H);
7,2 - 8,1 (m, 5H).

35 Die in den vorangehenden Beispielen 29 bis 31 beschriebenen
Carbonsäuren können auch aus den entsprechenden Benzyl-
estern durch katalytische Hydrogenolyse (10 % Palladium
auf Kohle, Ethanol, 20 bis 25°C) hergestellt werden.

Beispiel 32

5

N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-3-oxo-propyl)-S- alanyl-2B, 3aB, 7aB-octahydroindol-2-carbonsäure

10

Zur Herstellung dieser Verbindung werden 1 g N-(1-S-Carboethoxy-3-phenyl-3-oxo-propyl)-S- alanyl-2B, 3aB, 7aB-octahydroindol-2-carbonsäure analog der in Beispiel 19 beschriebenen Verfahrensweise mit Kaliumhydroxid umgesetzt.

15

¹H-NMR-Daten: 1,2 (d, 3H);
1,3 - 3,6 (m, 16H);
4,1 - 4,7 (m, 4H);
7,2 - 8,1 (m, 5H).

20

Beispiel 33

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-3-hydroxy-propyl)-S- alanyl-2B, 3aB, 7aB-octahydroindol-2-carbonsäure

25

1 g N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-3-oxo-propyl)-S- alanyl-2B, 3aB, 7aB-octahydroindol-2-carbonsäure werden in 50 ml wasserfreiem Ethanol gelöst und mit 50 mg Palladium/Kohle bei 20 bis 25°C unter Normaldruck mit 1 Mol Äquivalent Wasserstoff hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird die Lösung eingedampft, der Rückstand mit Diisopropyläther verrieben und abgesaugt.
Ausbeute: 0,7 g.

30

¹H-NMR-Daten: 1,2 (d, 3H);
1,3 (t, 3H);
1,3 - 3,8 (m, 16H);
4,2 (q, 2H);

35

4,1 - 4,6 (m, 4H);
4,7 (d, 1H);
7,1 - 7,4 (m, 5H).

5 Beispiel 34

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-3-hydroxy-propyl)-S- alanyl-
2ß, 3aß, 6aß-octahydrocyclopenta/7b 7pyrrol-2-carbon-
säure

10

Diese Verbindung wird aus der in Beispiel 29 beschriebenen
Verbindung gemäß der in Beispiel 33 beschriebenen
Verfahrensweise hergestellt.

15 ¹H-NMR-Daten: 1,2 (d, 3H);
1,3 (t, 3H);
1,4 - 3,9 (m, 14H);
4,2 (q, 2H);
4,1 - 4,7 (m, 4H);
20 4,7 (d, 1H);
7,0 - 7,4 (m, 5H).

Beispiel 35

25 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-3-hydroxy-propyl)-S- alanyl-
2ß, 3aß, 8aß-decahydrocyclohepta/7b 7pyrrol-2-carbon-
säure

30 Diese Verbindung wird aus der in Beispiel 31 beschriebenen
Verbindung gemäß der in Beispiel 33 beschriebenen
Verfahrensweise hergestellt.

35 ¹H-NMR-Daten: 1,25 (d+t, 6H);
1,3 - 4,0 (m, 18H);
4,2 (q, 2H);
4,1 - 4,6 (m, 4H);
4,8 (d, 1H);
7,0 - 7,5 (m, 5H)

Beispiel 36

S- Alanyl-2S, 3aR, 7aR-octahydroindol-2-carbonsäure-
benzylester

a) N-tert.Butoxycarbonyl-S- alanyl-2S, 3aR, 7aR-octahydro-
indol-2-carbonsäure-benzylester

Zu einer Lösung von 19 g Boc-Ala-OH in 100 ml DMF werden 13 ml N-Ethylmorpholin, 13,5 g 1-Hydroxy-benzotriazol und 29,6 g 2B, 3aB, 7aB-octahydroindol-2-carbonsäure-benzylester-Hydrochlorid gegeben. Das Gemisch wird im Eisbad gekühlt und mit 21 g Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Man rührt 15 Stunden bei 20 bis 25°C. Der ausgefallene Harnstoff wird abgesaugt, das Filtrat im Vakuum eingeengt und in Essigester aufgenommen. Die organische Phase wird je 3 mal mit wäßrigem Kaliumhydrogensulfat, Kaliumhydrogencarbonat und Natriumchlorid extrahiert, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Essigester/Cyclohexan (1 : 3) chromatographiert. Die erste Fraktion enthält das gewünschte Produkt. Ausbeute: 21 g

¹H-NMR-Daten: 1,3 (d, 3H);
1,45 (s, 9H);
1,1 - 2,4 (m, 12H);
3,2 - 3,9 (m, 2H);
5,3 (s, 2H);
7,4 (s, 5H).

b) S- Alanyl-2S, 3aR, 7aR-octahydroindol-2-carbonsäure-
benzylester

20,5 g N-tert.Butoxycarbonyl-S-alanyl-2S, 3aR, 7aR-octahydroindol-2-carbonsäure-benzylester werden in 50 ml Trifluoressigsäure gelöst. Nach einer Reaktionszeit von 10 Min. engt man die Lösung im Vakuum ein, digeriert den Rückstand mehrfach mit Diisopropylether und trocknet ihn im Vakuum.

Ausbeute: 14 g.

Beispiele 37 und 38 :

- 5 Diese Verbindungen werden analog den in Beispiel 36 unter a) und b) beschriebenen Verfahrensweisen hergestellt.

Beispiel 37

10

S- Alanyl-2S, 3aR, 6aR-octahydrocyclopenta/7pyrrol-2-carbonsäure-benzylester

- 15 ¹H-NMR-Daten: 1,3 (d, 3H);
1,1 - 2,4 (m, 10H);
3,2 - 3,9 (m, 2H);
5,2 (s, 2H);
7,4 (s, 5H).

20 Beispiel 38

S- Alanyl-2S, 3aR, 8aR-decahydrocyclohepta/7pyrrol-2-carbonsäure-benzylester

- 25 ¹H-NMR-Daten: 1,3 (d, 3H);
1,1 - 2,4 (m, 14H);
3,2 - 3,9 (m, 2H);
5,2 (s, 2H);
7,4 (s, 5H).

30

Beispiel 39

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S- alanyl-2S, 3aR, 7aR-octahydroindol-2-carbonsäure

a) N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S- alanyl-2S,
3aR, 7aR-octahydroindol-2-carbonsäure-benzylester

10 m Mol S-Alanyl-2S, 3aR, 7aR-octahydroindol-2-carbonsäure-benzylester werden in 30 ml wasserfreiem Ethanol gelöst. Man stellt die Lösung mittels ethanolischem Kaliumhydroxid auf einen pH-Wert von 7,0 und gibt 1 g pulverisiertes Molekularsieb (4Å) und anschließend 10 mMol 2-Keto-4-phenyl-buttersäure-äthylester hinzu. Es wird eine Lösung von 1 g Natriumcyanborhydrid in 10 ml wasserfreiem Ethanol langsam zugetropft. Nach einer Reaktionszeit von 20 Stunden bei 20 bis 25°C wird die Reaktionslösung filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in Essigester/Wasser aufgenommen. Nach Eindampfen der Essigesterphase wird der Rückstand an Kieselgel mit Essigester/Cyclohexan (1 : 4) chromatographiert. Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den Daten der Verbindung aus Beispiel 11 überein.

b) Die oben erhaltene Verbindung wird wie in Beispiel 17, Methode A beschrieben zur gewünschten Verbindung weiter umgesetzt.

Beispiel 40

N-(1-S-Carbethoxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S- alanyl-
2B, 3aB, 6aB-octahydrocyclopenta/7b 7pyrrol-2-carbon-
säure-benzylester

10 mMol S- Alanyl-2S, 3aR, 6aR-octahydrocyclopenta/7b 7pyrrol-2-carbonsäure-benzylester werden zusammen mit 10 mMol 3-Benzoyl-acrylsäureethylester und 10 mMol Triäthylamin in 100 ml wasserfreiem Äthanol gelöst und das Gemisch 24 Stunden bei 20 bis 25°C gerührt. Man neutralisiert mit 1 n Salzsäure, dampft zur Trockene ein und nimmt den Rückstand mit Essigester/Wasser auf.

Die Essigesterphase wird getrocknet, eingedampft und am Kieselgel chromatographiert.

Beispiel 41

5

N-(1-S-Carbethoxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S- alanyl-2B, 3aB, 8aB-decyhydrocyclopenta/7b 7pyrrol-2-carbonsäure-benzylester

- 10 10 mMol Acetophenon, 10 mMol Glyoxylsäureäthylester und 10 mMol S- Alanyl-2S, 3aR, 8aR-decahydrocyclohepta/7b 7pyrrol-2-carbonsäure-benzylester werden in 30 ml Eisessig 36 Stunden auf 45°C erhitzt. Nach Einengen im Vakuum wird mit wäßrigem Natriumbicarbonat alkalisch
- 15 gestellt und mit Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wird eingeengt und an Kieselgel chromatographiert.

Beispiel 42

- 20 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S- alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure

a) DL-2B, 3aB, 7ad-Octahydroindol-2-carbonsäure-benzylester Hydrochlorid

25

- Zu einer bei -5 bis 0°C hergestellte Lösung von 1,4 ml Thionylchlorid in 14 ml Benzylalkohol werden bei -10° bis 0°C 1,4 g DL- 2B, 3aB, 7ad-Octahydroindol-2-carbonsäure gegeben. Man rührt 1 Stunde bei 0°C und läßt über
- 30 Nacht bei 20 bis 25°C stehen. Der Benzylalkohol wird im Hochvakuum bei 50°C abdestilliert und der Rückstand mit Diisopropyläther digeriert. Man erhält 2.5 g farblose Kristalle vom Fp. 154°C.

b) N-(1-S-Carboethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aS,7aS-octahydroindol-2-carbonsäure-benzylester

Zu einer Suspension von 2,16 g N-(1-S-Carboethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanin in 8,6 ml wasserfreiem Dimethylformamid werden 1,06 g 1-Hydroxy-benzotriazol, 2,2 g DL-2S,3aS,7aS-Octahydroindol-2-carbonsäure-benzylester-Hydrochlorid sowie 1,08 ml N-Äthylmorpholin und bei 0°C 1,7 g Dicyclohexylcarbodiimid gegeben. Nach 3,5 stündigem Rühren bei 20 bis 25°C wird das Reaktionsgemisch mit 20 ml Essigester verdünnt und der abgeschiedene Dicyclohexylharnstoff abfiltriert. Nach Einengen im Vakuum wird der Rückstand in Ether aufgenommen, zweimal mit gesättigtem wäßrigem Natriumbicarbonat gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester-Cyclohexan als Laufmittel erhält man 2 blaßgelbe Öle im Verhältnis 1:1, die jeweils ein Isomeres der gewünschten Verbindung enthalten.

¹H-NMR-Daten des Isomeren mit 2R, 3aR, 7aS-Konfiguration:

7,35 (s, 5H);
7,2 (s, 5H);
5,18 (s, 2H);
4,55 (d, 1H);
4,1 (q, 2H);
3,4 - 2,3 (m, 6H);
2,4 - 1,3 (m, 12H);
1,3 (t, 3H);
1,1 (d, 3H).

¹H-NMR-Daten des Isomeren mit 2S,3aS,7aR-Konfiguration:

7,35 (s, 5H);
7,2 (s, 5H);
5,16 (s, 2H);
4,9 - 4,2 (m, 1H);
4,2 (q, 2H);

3,9 - 2,4 (m, 6H);
2,4 - 1,4 (m, 12H);
1,25 (d+t, 6H).

5 c) N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S- alanyl-2S, 3aR,7aS-octahydroindol-2-carbonsäure

1,7 g des unter b) erhaltenen Isomeren mit 2S, 3aS,7aR-Konfiguration werden in 60 ml wasserfreiem Ethanol unter
10 Zusatz von 200 mg Palladium-Kohle (10 %) bei 20 bis 25°C unter Normaldruck während 2 Stunden hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingengt. Man erhält 1,2g der Titelverbindung als farblosen Schaum

15 ¹H-NMR-Daten: 7,2 (s, 5H);
4,4 (m, 4H);
4,2 (q, 2H);
3,6 - 1,3 (m, 18H);
1,28 (d+t, 6H).

20 Das Hydrochlorid der obengenannten Verbindung wird als farbloses amorphes Pulver erhalten.

Beispiele 43 bis 47

25 Die in diesen Beispielen genannten Verbindungen werden analog den in Beispiel 42 beschriebenen Verfahrensweisen hergestellt.

30 Beispiel 43

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S- alanyl-2S, 3aS,7aR-octahydroindol-2-carbonsäure

35 Diese Verbindung erhält man aus dem Produktgemisch von Beispiel 51, das man nach der Verfahrensweise von Beispiel 42 weiter umsetzt. Vor der Hydrierung gemäß Beispiel 42c werden die Isomeren durch Säulenchromatographie an Kieselgel getrennt.

¹H-NMR-Daten: 7,2 (s, 5H);
4,0 - 4,6 (m, 4H);
4,15 (q, 2H);
3,8 - 1,2 (m, 18H);
1,3 (t, 3H);
1,2 (d, 3H).

Das Hydrochlorid wird als farbloses, amorphes Pulver erhalten.

Beispiel 44

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S- alanyl-2S, 3aR, 6aS-octahydrocyclopenta/ b 7pyrrol-2-carbonsäure

¹H-NMR-Daten: 7,25 (s, 5H);
4,35 (m, 4H);
4,2 (q, 2H);
3,9 - 1,4 (m, 16H);
1,35 (t, 3H);
1,15 (d, 3H).

Das Hydrochlorid wird als farbloses, amorphes Pulver erhalten.

Beispiel 45

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S- alanyl-2S, 3aS, 6aR-octahydrocyclopenta/ b 7pyrrol-2-carbonsäure

¹H-NMR-Daten: 7,3 (s, 5H);
4,3 (m, 4H);
4,2 (q, 2H);
3,8 - 1,3 (m, 16H);
1,3 (t+d, 6H).

Das Hydrochlorid wird als farbloses, amorphes Pulver erhalten.

Beispiel 46

5

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S- alanyl-2S,3aR, 8aS-decahydrocyclohepta/7b 7pyrrol-2-carbonsäure

10

¹H-NMR-Daten: 7,15 (s, 5H);
4,4 (m, 4H);
4,2 (q, 2H);
3,8 - 1,3 (m, 20H);
1,3 (t+d, 6H).

15 Beispiel 47

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S- alanyl-2S,3aS, 8aR-decahydrocyclohepta/7b 7pyrrol-2-carbonsäure

20

¹H-NMR-Daten: 7,2 (s, 5H);
4,4 (m, 4H);
4,25 (q, 2H);
3,8 - 1,2 (m, 20H);
1,3 (t, 3H);
1,15 (d, 3H).

25

Beispiel 48

2B,3aB,7ad-Octahydroindol-carbonsäure

30

a) 3-Chlor-N-acetyl- alanin-methylester

35

181 g 3-Chlor- alanin-methylester-Hydrochlorid werde:
mit 163,9 g Acetylchlorid in 1,5 l wasserfreiem
Toluol ca. 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt, bis
eine klare Lösung entstanden ist. Man engt zur
Trockene ein und kristallisiert den Rückstand aus

Essigester/Petroläther. Es werden 170 g
Produkt vom Fp. 104°C erhalten.

b) 3-(2-Oxo-cyclohexyl)-N-acetyl-alanin-methylester

5 Man löst 160 g 3-Chlor-N-acetyl-alanin-methylester
und 171,9 g 1-Pyrrolidino-cyclohexen in 1,2 l ab-
solutem DMF und läßt das Gemisch 3 Tage bei 20 bis
25°C stehen.

10 Die Lösung wird im Hochvakuum eingeengt, der erhaltene
Rückstand in 600 ml Wasser aufgenommen und mit
konz. Salzsäure auf einen pH-Wert von 2,0 gestellt.
Man extrahiert die wäßrige Lösung mittels Essig-
15 ester, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat
und engt ein. Das Produkt wird als gelbes Öl erhalten.

c) 3,3a,4,5,6,7-2H-Hexahydroindol-2-carbonsäure-Hydro-
chlorid

20 220 g der unter b) erhaltenen Verbindung wird mit 1 l
2n Salzsäure 2 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt.
Man extrahiert das Reaktionsgemisch mit Essigester
und engt die wäßrige Phase ein. Restmengen an Wasser
werden durch dreimaliges Eindampfen im Vakuum unter
25 Zusatz von Toluol entfernt. Es werden 210 g des Produktes
als gelbes Öl erhalten, das beim Stehenlassen
kristallisiert.

d) 2B,3aB,7a α -Octahydroindol-2-carbonsäure

30 128 g 3,3a,4,5,6,7-2H-Hexahydroindol-2-carbonsäure-
Hydrochlorid werden in 700 ml Eisessig unter Zusatz
von 4 g Platin/Kohle (10 %) unter Normaldruck bei
Raumtemperatur hydriert.

Man filtriert den Katalysator ab und engt das Filtrat zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 500 ml heißem Ethanol gelöst und auf -20°C gekühlt. Hierbei fällt das 2B,3aB,7aB-Isomere der Titelverbindung aus. Aus der Lösung erhält
5 man das Produkt durch Einengen und Versetzen mit Isopropanol in Form farbloser Kristalle vom Fp. 280°C.

Beispiel 49

10 2B,3aB,8aB-Decahydro-cyclohepta/-b_7pyrrol-2-carbonsäure

Diese Verbindung wird ausgehend von Pyrrolidino-cyclohepten analog den Verfahrensweisen b) bis d) von Beispiel 48 hergestellt.

15 Beispiel 50

2B,3aB,6aB-Octahydro-cyclopenta/-b_7pyrrol-2-carbonsäure

20 Diese Verbindung wird ausgehend von Pyrrolidino-cyclopenten analog den Verfahrensweisen b) bis d) von Beispiel 48 hergestellt.

Beispiel 51

25 2B,3aB,7aB-Octahydroindol-2-carbonsäure

a) 3,4,5,6,7,8-Octahydro-1H-chinolin-2on

30 392 g Cyclohexanon und 212 g Acrylnitril werden zusammen mit 20 g Cyclohexylamin und 4 g Eisessig sowie 0,4 g Hydrochinon 4 Stunden bis zu einer Endtemperatur von 200°C unter Rückfluß erhitzt. Das nach Destillation bei 100 bis 150°C / 0,5 mm Hg erhaltene Destillat wird 2 Tage mit 10 ml 50%iger Essigsäure auf 200°C
35 erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird nach Abkühlen aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Zusammen mit dem

oben erhaltenen Destillationsrückstand der aus n-Hexan umkristallisiert wird, werden 460 g des Produktes vom Fp. 143 bis 144°C erhalten.

5 b) trans-Octahydro-1H-chinolin-2on

Ein Gemisch aus 25 g des unter a) erhaltenen Produktes und 70 g Natriumformiat in 120 ml Ameisensäure wird 18 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wird mit 20 %igem wäßrigem Natriumhydroxid alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Cyclohexan umkristallisiert, wobei das Produkt vom Fp. 152°C erhalten wird.

c) 3,3-Dichlor-trans-octahydro-1H-chinolin-2on

Zu einer Lösung von 19,4 g der unter b) erhaltenen Verbindung und 24,3 g Phosphorpentachlorid in 300 ml wasserfreiem Chloroform wird eine Lösung von 36,4 g Sulfurylchlorid in 40 ml Chloroform bei 20 bis 30°C während 30 Minuten zugetropft. Das Gemisch wird 6 Stunden zum Sieden erhitzt und über Nacht bei 20 bis 25°C stehen gelassen.

Man neutralisiert mit eiskaltem gesättigtem wäßrigem Kaliumcarbonat, extrahiert das Gemisch mit Methylenchlorid, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und engt diese ein. Nach Umkristallisation des Rückstandes aus Ethanol unter Zusatz von Aktivkohle werden 25 g des Produktes von Fp. 195 bis 198°C erhalten.

35 d) 3-Chlor-trans-octahydro-1H-chinolin-2on

15,6 g der unter c) erhaltenen Verbindung werden in

1 l Ethanol und 9,7 ml Triäthylamin unter Zusatz von Raney-Nickel bei 20 bis 25°C unter Normaldruck bis zur Aufnahme von 1 Mol-Äquivalent Wasserstoff hydriert.

5 Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Filtrat zur Trockene eingengt und der Rückstand in Essigeste aufgenommen. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird mit Diisopropyläther
10 verrieben, abgesaugt und getrocknet. Man erhält das Produkt in Form blaßgelber Kristalle von Fp. 115 - 120°C.

e) 2 β ,3 α ,7 α -Octahydroindol-2-carbonsäure

15

3,75 g der unter d) erhaltenen Verbindung werden zu einer siedenden Lösung von 6,63 g Bariumhydroxid-Octahydrat in 120 ml Wasser gegeben. Nach 4stündigem Erhitzen unter Rückfluß werden 0,9 ml konz. Schwefel-
20 säure zugesetzt, eine zusätzliche Stunde unter Rückfluß erhitzt, die Reaktionslösung abfiltriert und das Filtrat mittels 1n Natriumhydroxid auf einen pH-Wert von 6,5 gestellt. Nach Eindampfen der Lösung wird der Rückstand in Ethanol erhitzt, erneut abfiltriert
25 und das Filtrat auf ein kleines Volumen eingengt. Bei Abkühlen wird ein kristallines 1:1-Gemisch der Titelverbindung mit der Verbindung des Bsp. 48 vom Fp. 275 - 276°C erhalten.

Beispiel 52

30

2 β ,3 α ,6 α -Octahydrocyclopenta[γ]pyrrol-2-carbonsäure

a) 1,2,3,4,6,7-Hexahydro-5H-1-pyridin-2-on

35

Ein Gemisch aus 1 Mol Cyclopentanon, einem Mol Acrylnitril, 0,05 Mol Ammoniumacetat und 3 ml 30%iger Ammoniak wird in einem Druckgefäß 3 Stunden auf 220°C

erhitzt. Man filtriert das Gemisch über Kieselgel mit Essigester/Cyclohexan (1:1) und kristallisiert den nach Eindampfen des Filtrats erhaltenen Rückstand aus Cyclohexan um. Das Produkt schmilzt bei 118 bis 120°C.

¹H-NMR-Daten: 9,4 (s-breit, 1H);
3,2 - 2,0 (m, 12H).

b) Octahydro-trans-5H-1-pyrind-2-on

Diese Verbindung wird analog der in Beispiel 51 unter b) beschriebenen Verfahrensweise hergestellt.

¹H-NMR-Daten: 7,8 (s-breit, 1H);
2,9 (s-breit, 1H);
2,6 - 2,2 (m, 2H);
2,1 - 1,0 (m, 8H).

c) 3,3-Dichlor-octahydro-trans-5H-1-pyrind-2-on

Diese Verbindung wird analog der in Beispiel 51 unter c) beschriebenen Verfahrensweise hergestellt.

¹H-NMR-Daten: 7,9 (s-breit, 1H);
3,8 (s-breit, 1H);
3,2 - 2,0 (m, 2H);
2,1 - 1,0 (m, 6H).

d) 3-Chlor-octahydro-trans-5H-1-pyrind-2-on

Diese Verbindung wird analog der in Beispiel 51 unter d) beschriebenen Verfahrensweise hergestellt.

¹H-NMR-Daten: 7,8 (s-breit, 1H);
4,6 - 4,3 (m, 1H);
3,3 - 3,0 (m, 1H);
2,1 (d, J = 6 Hz, 2H);

1,8 - 1,1 (m, 6H).

e) 2 β ,3 α ,6 α -Octahydrocyclopenta/ \bar{b} 7pyrrol-2-carbon-
säure

5

Diese Verbindung wird analog der in Beispiel 51 unter
e) beschriebenen Verfahrensweise hergestellt.

10

^1H -NMR-Daten: 4,7 - 4,4 (m, 1H);
3,0 - 0,9 (m, 10H).

Beispiel 53

15

2 β ,3 α ,8 α -Decahydrocyclohepta/ \bar{b} 7pyrrol-2-carbonsäure

a) 1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydrocyclohepta/ \bar{b} 7pyrid-2-on

20

Diese Verbindung wird analog der in Beispiel 51 unter
a) beschriebenen Verfahrensweise ausgehend von Cyclo-
heptanon hergestellt.

^1H -NMR-Daten: 9,4 (s-breit, 1H);
3,2 - 2,0 (m, 14H).

25 b) trans-Decahydrocyclohepta/ \bar{b} 7pyrid-2-on

30

Diese Verbindung wird analog der in Beispiel 51 unter
b) beschriebenen Verfahrensweise ausgehend von der
unter a) vorgenannten Verbindung hergestellt.

^1H -NMR-Daten: 7,9 (s-breit, 1H);
2,9 (s-breit, 1H);
2,6 - 2,2 (m, 2H);
2,1 - 1,0 (m, 12H).

c) 3,3-Dichlor-trans-decahydrocyclohepta/7pyrid-2-on

Diese Verbindung wird analog der in Beispiel 51 unter c) beschriebenen Verfahrensweise hergestellt.

¹H-NMR-Daten: 7,9 (s-breit, 1H);
3,8 (s-breit, 1H);
3,2 - 2,0 (m, 2H);
2,1 - 1,0 (m, 10H).

d) 3-Chlor-trans-decahydro-cyclohepta/7pyrid-2-on

Diese Verbindung wurde analog der in Beispiel 51 unter d) beschriebenen Verfahrensweise hergestellt.

¹H-NMR-Daten: 7,8 (s-breit, 1H);
4,6 - 4,3 (m, 1H);
3,3 - 3,0 (m, 1H);
2,1 (d, J = 6Hz, 2H);
1,8 - 1,1 (m, 10H).

e) 2 β ,3 α ,8 α -Decahydrocyclohepta/7pyrrol-2-carbonsäure

Diese Verbindung wurde analog der in Beispiel 51 unter e) beschriebenen Verfahrensweise hergestellt.

¹H-NMR-Daten: 4,7 - 4,4 (m, 1H);
3,2 - 1,1 (m, 1H).

Beispiel 54

2 β ,3 α ,7 α -Octahydroindol-2-carbonsäure-tert.butylester-Hydrochlorid

Diese Verbindung wurde aus 2 β ,3 α ,7 α -Octahydroindol-2-carbonsäure analog der in Beispiel 8 beschriebenen Verfahrensweise hergestellt.

¹H-NMR-Daten: 4,7 - 4,4 (m, 1H);
3,2 - 1,1 (m, 12H);
1,2 (s, 9H).

- 5 Die Verbindungen der folgenden Beispiele 55 bis 59 wurden analog der in Beispiel 8 beschriebenen Verfahrensweise hergestellt.

Beispiel 55

10

2 β ,3 $\alpha\beta$,7 $\alpha\alpha$ -Octahydroindol-2-carbonsäure-tert.butylester-Hydrochlorid

15 ¹H-NMR-Daten: 4,7 - 4,3 (m, 1H);
3,4 - 1,1 (m, 12H);
1,2 (s, 9H).

Beispiel 56

20 2 β ,3 $\alpha\alpha$,6 $\alpha\beta$ -Octahydrocyclopenta/7b pyrrol-2-carbonsäure-tert.butylester-Hydrochlorid

25 ¹H-NMR-Daten: 4,8 - 4,4 (m, 1H);
3,4 - 1,2 (m, 10H);
1,2 (s, 9H).

Beispiel 57

30 2 β ,3 $\alpha\beta$,6 $\alpha\alpha$ -Octahydrocyclopenta/7b pyrrol-2-carbonsäure-tert.butylester-Hydrochlorid

¹H-NMR-Daten: 4,8 - 4,4 (m, 1H);
3,5 - 1,2 (m, 10H);
1,2 (s, 9H).

Beispiel 58

2 β ,3 α ,8 α -Decahydrocyclohepta/-b 7pyrrol-2-carbonsäure-
tert.butylester-Hydrochlorid

¹H-NMR-Daten: 4,7 - 4,4 (m, 1H);
3,3 - 1,0. (m, 14H);
1,2 (s, 9H).

Beispiel 59

2 β ,3 α ,8 α -Decahydrocyclohepta/-b 7pyrrol-2-carbonsäure-
tert.butylester-Hydrochlorid

¹H-NMR-Daten: 4,7 - 4,3 (m, 1H);
3,2 - 0,8 (m, 14H);
1,2 (s, 9H).

Beispiel 60

N-(S-Alanyl)-2S,3aR,7aS-octahydroindol-2-carbonsäure-
tert.butylester-Hydrochlorid

a) N-(N'-Benzyloxycarbonyl-S-alanyl)-2S-3aR,7aS-octa-
hydroindol-2-carbonsäure-tert.-butylester

Diese Verbindung wurde mittels Z-Alanin analog der in
Beispiel 36 unter a) beschriebenen Verfahrensweise
hergestellt und

wie dort beschrieben von seinen Isomeren getrennt.

¹H-NMR-Daten: 7,4 (s, 5H);
5,3 - 4,8 (m, 1H);
4,2 - 3,7 (m, 2H);
3,1 - 1,4 (m, 11H);
1,3 (d, J = 7 Hz, 3H);
1,2 (s, 9H).

- 10 b) Die vorgenannte unter a) erhaltene Verbindung wird mit Palladium/Bariumsulfat in 1n ethanolischem Chlorwasserstoff hydriert, wobei die gewünschte Titelverbindung erhalten wird.

15 ¹H-NMR-Daten: 5,2 - 4,8 (m 1H);
4,2 - 3,7 (m, 2H);
3,1 - 1,4 (m, 11H);
1,3 (d, J = 7 Hz, 3H);
20 1,2 (s, 9H).

Die Verbindungen der nachfolgenden Beispiele 61 bis 65 werden analog den unter a) und b) in Beispiel 60 beschriebenen Verfahrensweisen hergestellt.

25

Beispiel 61

N-(S-Alanyl)-2S,3aS, 7aR-octahydroindol-2-carbonsäure-tert.butylester-Hydrochlorid

30

¹H-NMR-Daten: 5,2 - 4,7 (m, 1H);
4,4 - 3,8 (m, 2H);
3,1 - 1,4 (m, 11H);
1,25 (d, J = 7Hz, 3H);
35 1,2 (s, 9H).

Beispiel 62

N-(S-Alanyl)-2S,3aR,6aS-octahydrocyclopenta/7pyrrol-
2-carbonsäure-tert.butylester-Hydrochlorid

¹H-NMR-Daten: 5,3 - 4,7 (m, 1H);
4,4 - 3,8 (m, 2H);
3,1 - 1,4 (m, 9H);
1,3 (d, J = 7 Hz, 3H);
1,2 (s, 9H).

Beispiel 63

N-(S-Alanyl)-2S,3aS,6aR-octahydrocyclopenta/7pyrrol-
2-carbonsäure-tert.butylester-Hydrochlorid

¹H-NMR-Daten: 5,3 - 4,7 (m, 1H);
4,4 - 3,8 (m, 2H);
3,1 - 1,4 (m, 9H);
1,3 (d, J = 7 Hz, 3H);
1,2 (s, 9H).

Beispiel 64

N-(S-Alanyl)-2S,3aR,8aS-decahydrocyclohepta/7pyrrol-
2-carbonsäure-tert.butylester-Hydrochlorid

¹H-NMR-Spektrum: 5,1 - 4,6 (m, 1H);
4,5 - 3,7 (m, 2H);
3,1 - 1,4 (m, 13H);
1,3 (d, J = 7 Hz, 3H);
1,2 (s, 9H).

Beispiel 65

N-(S-Alanyl)-2S,3aS,8aR-decahydrocyclohepta/7pyrrol-
2-carbonsäure-tert.butylester-Hydrochlorid

¹H-NMR-Daten: 5,1 - 4,6 (m, 1H);
4,5 - 3,7 (m, 2H);
3,1 - 1,4 (m, 13H);
1,3 (d, J = 7Hz, 3H);
5 1,2 (s, 9H).

Beispiel 66

10 N-(1S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aR,7aS-
octahydroindol-2-carbonsäure

Diese Verbindung wird analog der in Beispiel 39 unter a) beschriebenen Verfahrensweise ausgehend von N-(S-Alanyl)-2S,3aR,7aS-octahydroindol-2-carbonsäure-tert.butylester
15 hergestellt. Die Abspaltung der tert. Butylgruppe erfolgt mit Trifluoressigsäure.

Beispiel 67

20 N-(1S-Carbethoxy-3-keto-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aR,7aS-
octahydroindol-2-carbonsäure

Diese Verbindung wird analog der in Beispiel 40 beschriebenen Verfahrensweise ausgehend von N-(S-Alanyl)-2S,3aR,7aS-octahydroindol-2-carbonsäure-tert.butylester hergestellt. Die Abspaltung der tert. Butylgruppe erfolgt mit
25 Trifluoressigsäure.

¹H-NMR-Daten: 1,2 (d+t, 6H);
30 1,3 - 3,6 (m, 16H);
4,2 (q, 2H);
4,1 - 4,6 (m, 4H);
7,3 - 8,1 (m, 5H).

35 Beispiel 68

N-(1S-Carbethoxy-3-keto-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,
3aS,7aR-octahydroindol-2-carbonsäure

Diese Verbindung wird analog der in Beispiel 40 beschriebenen Verfahrensweise ausgehend von N-(S-Alanyl)-2S,3aS,7aR-octahydroindol-2-carbonsäure-tert.butylester hergestellt. Die Abspaltung der tert. Butyl-Gruppe erfolgt mit Trifluoressigsäure.

¹H-NMR-Daten: 1,2 (d+t, 6H);
1,3 - 3,6 (m, 16H);
4,2 (q, 2H);
4,1 - 4,6 (m, 4H);
7,3 - 8,1 (m, 5H).

Beispiel 69

N-(1S-Carbethoxy-3-keto-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aR,6aS-octahydrocyclopenta/7b7pyrrol-2-carbonsäure

Diese Verbindung wird analog der in Beispiel 40 beschriebenen Verfahrensweise ausgehend von N-(S-Alanyl)-2S,3aR,6aS-octahydrocyclopenta/7b7pyrrol-2-carbonsäure-tert.butylester hergestellt; die Abspaltung der tert. Butyl-Gruppe erfolgt mit Trifluoressigsäure.

¹H-NMR-Daten: 1,1 (d, 3H);
1,35 (t, 3H);
1,0 - 3,7 (m, 14H);
4,2 (q, 2H);
4,0 - 4,7 (m, 4H);
7,3 - 8,0 (m, 5H).

Beispiel 70

N-(1S-Carbethoxy-3-keto-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aS,6aR-octahydrocyclopenta/7b7pyrrol-2-carbonsäure

Diese Verbindung wird analog der in Beispiel 41 beschriebenen Verfahrensweise, gefolgt von einer Abspaltung der tert. Butylgruppe mit Trifluoressigsäure, hergestellt.

¹H-NMR-Daten: 1,1 (d, 3H);
1,35 (t, 3H);
1,0 - 3,8 (m, 14H);
4,2 (q, 2H);
5 4,0 - 4,7 (m, 4H);
7,2 - 8,1 (m, 5H).

Beispiel 71

10 N-(1S-Carbethoxy-3-keto-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-
2S,3aR,8aS-decahydrocyclohepta/7b 7pyrrol-2-carbonsäure

Diese Verbindung wird analog der in Beispiel 41 be-
schriebenen Reaktionsweise, gefolgt von der Abspaltung de
15 tertiär-Butylgruppe mit Trifluoressigsäure, hergestellt.

¹H-NMR-Daten: 1,2 (d, 3H);
1,4 (t, 3H);
1,2 - 3,8 (m, 18H);
20 4,1 (q, 2H);
4,0 - 4,6 (m, 4H);
7,2 - 8,2 (m, 5H).

Beispiel 72

25

N-(1S-Carbethoxy-3-keto-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-
2S,3aS,8aR-decahydrocyclohepta/7b 7pyrrol-2-carbonsäure

Diese Verbindung wird analog der in Beispiel 41 be-
30 schriebenen Verfahrensweise, gefolgt von der Abspaltung
der tert. Butylgruppe mit Trifluoressigsäure, herge-
stellt.

¹H-NMR-Daten: 1,2 (d + t, 6H);
35 1,2 - 3,8 (m, 18H);
4,2 (q, 2H);
4,0 - 4,6 (m, 4H);
7,1 - 8,1 (m, 5H).

Beispiel 73

N-(1S-Carbethoxy-3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-
2S,3aR,7aS-octahydroindol-2-carbonsäure

5

Diese Verbindung wird analog der in Beispiel 33 beschriebenen Verfahrensweise hergestellt.

¹H-NMR-Daten: 1,2 (d, 3H);
1,3 (t, 3H);
1,3 - 3,8 (m, 16H);
4,2 (q, 2H);
4,0 - 4,6 (m, 4H);
4,7 (d, 1H);
7,1 - 7,4 (m, 5H).

10

15

Beispiel 74

N-(1S-Carbethoxy-3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-
2S,3aS,6aR-octahydrocyclopenta/7b 7pyrrol-2-carbonsäure

20

Diese Verbindung wird analog der in Beispiel 33 beschriebenen Verfahrensweise hergestellt.

¹H-NMR-Daten: 1,2 (d + t, 3H);
1,1 - 3,9 (m, 14H);
4,2 (q, 2H);
4,0 - 4,7 (m, 4H);
4,8 (d, 1H);
7,1 - 7,4 (m, 5H).

25

30

Beispiele 75 bis 80:

Die in diesen Beispielen genannten Verbindungen werden analog der in Beispiel 20 beschriebenen Verfahrensweise hergestellt.

35

Beispiel 75

N-(1S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aR,7aS-
octahydroindol-2-carbonsäure

5

¹H-NMR-Daten: 1,2 (d, 3H);
1,2 - 3,8 (m, 18H);
4,0 - 4,6 (m, 4H);
7,2 (s, 5H).

10

Beispiel 76

N-(1S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aS,7aR-
octahydroindol-2-carbonsäure

15

¹H-NMR-Spektrum: 1,2 (d, 3H);
1,2 - 3,8 (m, 18H);
4,0 - 4,6 (m, 4H);
7,2 (s, 5H).

20

Beispiel 77

N-(1S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aR,6aS-
octahydrocyclopenta/7b 7pyrrol-2-carbonsäure

25

¹H-NMR-Daten: 1,2 (d, 3H);
1,1 - 3,7 (m, 16H);
4,0 - 4,6 (m, 4H);
7,2 (s, 5H).

30

Beispiel 78

N-(1S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aS,6aR-
octahydro-cyclopenta/7b 7pyrrol-2-carbonsäure

¹H-NMR-Spektrum: 1,2 (d, 3H);
1,1 - 3,8 (m, 16H);
4,0 - 4,6 (m, 4H);
7,2 (s, 5H).

5

Beispiel 79

N-(1S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aR,6aS-
decahydrocyclohepta/b pyrrol-2-carbonsäure

10

¹H-NMR-Daten: 1,2 (d, 3H);
0,9 - 3,6 (m, 20H);
4,0 - 4,6 (m, 4H);
7,2 (s, 5H).

15

Beispiel 80

N-(1S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aS,8aR-
decahydrocyclohepta/b pyrrol-2-carbonsäure

20

¹H-NMR-Daten: 1,2 (d, 3H);
0,8 - 3,6 (m, 20H);
4,0 - 4,6 (m, 4H);
7,2 (s, 5H).

25

Beispiel 81

N-(1S-Carboxy-3-keto-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aR,
7aS-octahydroindol-2-carbonsäure

30

¹H-NMR-Daten: 1,2 (d, 3H);
0,9 - 3,6 (m, 16H);
3,9 - 4,7 (m, 4H);
7,1 - 8,2 (m, 5H).

Beispiel 82

N-(1S-Carboxy-3-keto-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aS,7a]
octahydroindol-2-carbonsäure

5

¹H-NMR-Daten: 1,2 (d, 3H);
0,9 - 3,6 (m, 16H);
3,9 - 4,7 (m, 4H);
7,2 - 8,1 (m, 5H).

10

Beispiel 83

N-(1S-Carboxy-3-keto-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aR,
6aS-octahydrocyclopenta/ b 7pyrrol-2-carbonsäure

15

¹H-NMR-Daten: 1,2 (d, 3H);
1,1 - 3,7 (m, 14H);
3,9 - 4,6 (m, 4H);
7,2 - 8,1 (m, 5H).

20

Beispiel 84

N-(1S-Carboxy-3-keto-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aS,
6aR-octahydrocyclopenta/ b 7pyrrol-2-carbonsäure

25

¹H-NMR-Daten: 1,2 (d, 3H);
1,1 - 3,7 (m, 14H);
3,9 - 4,6 (m, 4H);
7,2 - 8,1 (m, 5H).

30

Beispiel 85

N-(1S-Carboxy-3-keto-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aR,
8aS-decahydrocyclohepta/ b 7pyrrol-2-carbonsäure

¹H-NMR-Daten: 1,2 (d, 3H);
1,1 - 3,7 (m, 18H).;
3,9 - 4,6 (m, 4H);
7,3 - 8,2 (m, 5H).

5

Beispiel 86

N-(1S-Carboxy-3-keto-3-phenyl)-alanyl-2S,3aS, 8aR-decahydrocyclohepta/7b 7pyrrol-2-carbonsäure

10

¹H-NMR-Daten: 1,2 (d, 3H);
1,1 - 3,7 (m, 18H);
3,9 - 4,6 (m, 4H);
7,3 - 8,2 (m, 5H).

15

Beispiel 87

N-(1S-Carboxy-3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure

20

¹H-NMR-Spektrum: 1,2 (d, 3H);
1,1 - 3,7 (m, 16H);
3,8 - 4,6 (m, 4H);
4,7 (m, 1H);
7,1 - 7,4 (m, 5H).

25

Beispiel 88

N-(1S-Carboxy-3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aS,6aR-octahydrocyclopenta/7b 7pyrrol-2-carbonsäure

30

¹H-NMR-Daten: 1,2 (d, 3H);
1,1 - 3,7 (m, 14H);
3,9 - 4,5 (m, 4H);
4,7 (d, 1H);
7,1 - 7,4 (m, 5H).

35

Beispiel 89:

15 2B, 3aB, 7aC -Octahydroindol-2-carbonsäure

290 g des nach Beispiel 1 erhaltenen Acylamino-Derivates werden wie in Beispiel 2 angegeben mit 2n Salzsäure erhitzt. Man engt im Vakuum ein, nimmt in 1 l Isopropanol auf und reduziert mit etwa 35 g NaBH₄, das portionsweise
20 in 30 Minuten zugesetzt wird. Die Reaktionstemperatur sollte 40 - 50°C betragen. Man läßt ca. 4 Stunden reagieren, engt im Vakuum ein, stellt mit verdünnter Salzsäure auf pH 6,5, sättigt mit festem Natriumchlorid und extrahiert die Aminosäuren mehrfach mit n-Butanol. Der nach Einengen
25 der organischen Phase hinterbleibende Rückstand wird aus Chloroform/Diisopropyläther wie im Beispiel 2 beschrieben fraktioniert kristallisiert.

Ausbeuten: 40 - 60 g 2B, 3aC, 7aC -Produkt

20 g Mischfraktion

30 100 -130 g trans-Produkt,

In gleicher Weise lassen sich 2B, 3aB, 7aC -2-Azabicyclo
(5.3.0)-decan-3-carbonsäure und 2B, 3aB, 7aC -2-Azabicyclo
(6.3.0)undecan-3-carbonsäure herstellen.

Beispiel 90

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosyl-2S,
3aR,7aS-octahydroindol-2-carbonsäure

5

a) N-(1-R,S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosyl-
benzylester

10 Man setzt 24 g Benzoylacrylsäure-ethylester in 100 ml
Ethanol mit 30 g O-Ethyl-S-tyrosin-benzylester in
Gegenwart von 0,5 ml Triethylamin um und erhält nach
Einengen der Lösung und Digerieren des Rückstandes mit
Diethylester/Petrolether (1:1) und Trocknen im Vakuum
42 g der Titelverbindung.

15

b) N-(1-R,S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosin

20 40 g der nach Beispiel 90a erhaltenen Verbindung werden
in 800 ml Eisessig mit 4 g Pd/C (10 %) bei 100 bar und
Raumtemperatur hydriert. Nach Chromatographie an Kiesel-
gel mit Essigester/Cyclohexan (1:3) als Laufmittel und
Trocknen des Eindampfrückstandes erhält man 25 g dünn-
schichtchromatographisch nahezu einheitliche Titelver-
bindung, Schmp. 205-213°C

25

$C_{23}H_{29}NO_5$ (399,5)	Ber.	C 69,15	H 7,31	N 3,50
	Gef.	C 69,5	H 7,4	N 3,3

c) N-(1-S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-O-ethyl-S-tyrosyl-
2S,3aR,7aS-octahydroindol-2-carbonsäure

30

35 Man setzt analog der in Beispiel 42 b beschriebenen
Verfahrensweise 1,5 g des in Beispiel 42 a beschriebenen
Benzylester mit 2,5 N-(1-R,S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)
-O-ethyl-S-tyrosin, 1,3 Dicyclohexylcarbodiimid und
0,8 g 1-Hydroxybenztriazol um. Chromatographie des Roh-
produkts am Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (1:1)
als Laufmittel ergibt 1 g der Titelverbindung als
farbloses Öl.

Die ^1H -NMR-Daten und das Massenspektrum sind im Einklang mit der angegebenen Struktur.

Der Benzylester wird analog der in Beispiel 42 c beschriebenen Verfahrensweise hydrogenolysiert. Man erhält 0,6 g der Titelverbindung als farbloses amorphes Pulver:

^1H -NMR-Daten: 7,3 (s, 5H);
7,1-6,5 (2d, 4H);
4,4-4,0 (m, 4H);
3,9-3,0 (m, 4H);
2,9-1,2 (m, 17H);
1,4 (t, 3H);
1,25 (t, 3H).

15 Beispiel 91

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-methyl-S-tyrosyl-2S, 3aR,7aS-octahydroindol-2-carbonsäure

Man erhält die Titelverbindung analog der in Beispiel 90 beschriebenen Verfahrensweise unter Verwendung von O-Methyl-tyrosin-benzylester anstelle von O-Ethyl-tyrosin-benzylester in der 90a) analogen Stufe.

^1H -NMR-Daten: 7,2 (s, 5H);
7,1-6,5 (2d, 4H);
4,4-4,0 (m, 3H);
3,9-3,0 (m, 3H);
3,5 (s, 3H);
2,9-1,2 (m, 17H);
1,3 (t, 3H).

30 Beispiel 92

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosyl-2S,3aS,7aR-octahydroindol-2-carbonsäure

35 Hergestellt analog der in Beispiel 90 beschriebenen Verfahrensweise aus der in Beispiel 51 beschriebenen Aminosäure

Die ^1H -NMR-Daten stimmen mit der angegebenen Struktur überein.

Beispiel 93

5 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-methyl-S-tyrosyl-2S,3aS,7aR-octahydroindol-2-carbonsäure

Hergestellt analog der in Beispiel 91 beschriebenen
Verfahrensweise unter Verwendung der in Beispiel 51 be-
10 schriebenen Aminosäure. Die ^1H -NMR-Daten stimmen mit der
angegebenen Struktur überein.

Beispiel 94

15 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosyl-2S,3aR,6aS-octahydrocyclopenta/b/7-pyrrol-2-carbonsäure

Hergestellt analog der in Beispiel 90 beschriebenen Ver-
fahrensweise unter Verwendung der in Beispiel 52 be-
20 schriebenen Aminosäure.

^1H -NMR-Daten: 7,3 (s, 5H);
 7,2-6,6 (2d, 4H);
 4,4-3,9 (m, 4H);
 3,9-3,0 (m, 4H);
25 2,9-1,2 (m, 15H);
 1,35 (t, 3H);
 1,25 (t, 3H).

Beispiel 95

30

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-methyl-S-tyrosyl-2S,3aR,6aS-octahydrocyclopenta/b/7-2-carbonsäure

Hergestellt analog der in Beispiel 91 beschriebenen Ver-
35 fahrensweise unter Verwendung der in Beispiel 52 be-
schriebenen Aminosäure. Die ^1H -NMR-Daten stimmen mit der
angegebenen Struktur überein.

Beispiel 96

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-Tyrosyl-2S,
3aS,6aR-octahydrocyclopenta/b/pyrrol-2-carbonsäure

5

Hergestellt analog der in Beispiel 90 beschriebenen Ver-
fahrensweise. Die analytischen Daten stimmen mit der
angegebenen Struktur überein.

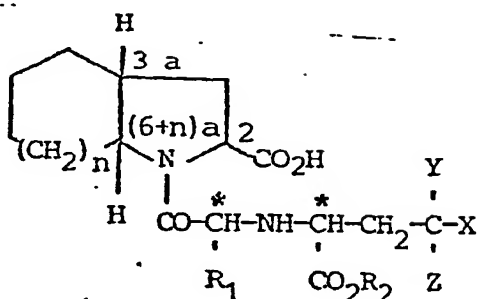
10 Beispiel 97

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-methyl-S-tyrosyl-
2S,3aS,6aR-octahydrocyclopenta/b/-2-carbonsäure

15 Hergestellt analog der in Beispiel 91 beschriebenen
Verfahrensweise. Die analytischen Daten stimmen mit der
angegebenen Struktur überein.

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,



in der die Wasserstoffatome an den Brückenkopf-C-Atomen 3 a und (6 + n)a zueinander cis- oder trans-konfiguriert sind, wobei im Falle der cis-Konfiguration die Carboxygruppe am C-Atom 2 exoständig zum bicyclischen Ring-system orientiert ist und worin

n = 0, 1 oder 2,

R₁ = Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl,

das gegebenenfalls durch Amino, (C₁-C₄)-Acyl-amino oder Benzoylamino substituiert sein kann,

(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₅-C₉)-Cycloalkyl, (C₅-C₉)-Cycloalkenyl, (C₅-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, Aryl oder teilhydriertes Aryl, das jeweils durch (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₂)-Alkoxy oder Halogen substituiert sein kann, Aryl(C₁-C₄)-alkyl, das wie vorstehend definiert im Aryl-Rest substituiert sein kann, ein mono- bzw. bicyclischer Heterocyclen-Rest mit 5 bis 7 bzw. 8 bis 10 Ringatomen, wovon 1 bis 2 Ringatome Schwefel- oder Sauerstoffatome und/oder wovon 1 bis 4 Ringatome Stickstoffatome darstellen, oder eine Seitenkette einer natürlich vorkommenden Aminosäure,

R₂ = Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl oder Aryl-(C₁-C₄)-alkyl,

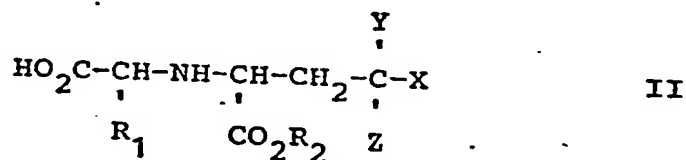
Y = Wasserstoff oder Hydroxy,

Z = Wasserstoff oder

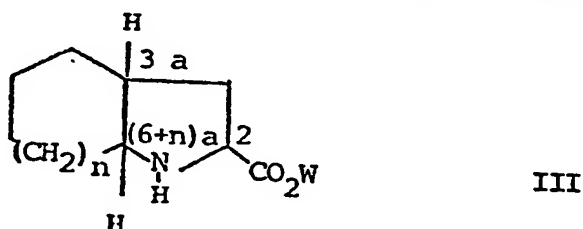
Y und Z = zusammen Sauerstoff,

- X = (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₅-C₉)-Cycloalkyl Aryl, das durch (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino, (C₁-C₄)-Alkyl-amino, Di-(C₁-C₄)alkyl-amino oder Methylen-dioxy mono-, di- oder trisubstituiert sein kann, oder Indol-3-yl bedeuten, sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.
2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wasserstoffatome an den Brückenkopf-C-Atomen 3a und (6+n)a zueinander trans-konfiguriert sind.
3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wasserstoffatome an den Brückenkopf-C-Atomen 3a und (6+n)a zueinander cis-konfiguriert sind und die Carboxygruppe am C-Atom 2 exoständig zum bicyclischen Ringsystem orientiert ist.
4. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das C-Atom in Position 2 des bicyclischen Ringsystems sowie die mit einem Stern markierten C-Atome der Seitenkette S-Konfiguration aufweisen.
5. Verbindungen der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß
- R₁ = Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyl, (C₂-C₃)-Alkenyl, Benzyl, 4-Amino-butyl,
- R₂ = Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Benzyl,
- X = Phenyl, das durch (C₁-C₂)-Alkyl, (C₁-C₂)-Alkoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Amino, (C₁-C₄)-Alkyl amino, Di-(C₁-C₄)alkyl-amino, Nitro oder Methylenedioxy mono- oder disubstituiert oder im Falle von Methoxy trisubstituiert sein kann, bedeuten.

6. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 = Methyl und X = Phenyl bedeuten.
7. Verbindungen der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß R_2 = Wasserstoff oder Ethyl bedeutet.
8. N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aR,7aR-octahydroindol-2-carbonsäure.
9. N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aR,7aS-octahydroindol-2-carbonsäure.
10. N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aS,7aR-octahydroindol-2-carbonsäure.
11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, a) daß man eine Verbindung der Formel II,



worin R_1 , R_2 , X, Y und Z die Bedeutungen wie in Formel I haben, mit einer Verbindung der Formel III,



in der die H-Atome an den C-Atomen 3 a und (6 + n)a zueinander cis- oder trans-konfiguriert sind, wobei

im Falle der cis-Konfiguration die Gruppe $-\text{CO}_2\text{W}$ exoständig zum bicyclischen Ringsystem orientiert ist, und worin

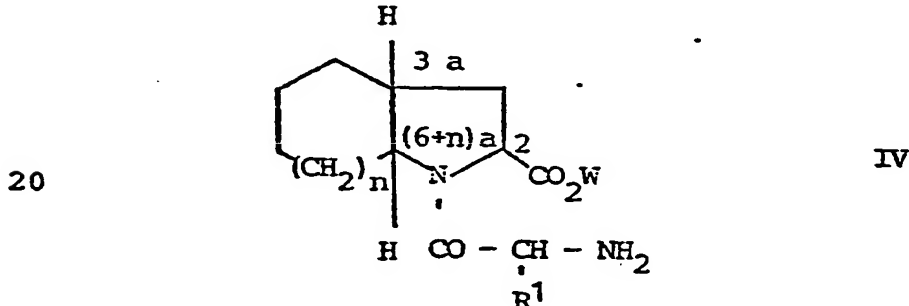
$n = 0, 1$ oder 2 und

5 $W =$ einen hydrogenolytisch oder sauer abspaltbaren Rest bedeuten, umgesetzt und anschließend den Rest W und gegebenenfalls den Rest R_2 unter Bildung der freien Carboxygruppen abspaltet, oder,

10

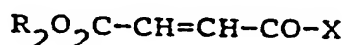
b) daß man zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, in der Y und Z zusammen Sauerstoff bedeuten,

15 $b_1)$ eine Verbindung der Formel IV, in der die H-Atome an den C-Atomen $3a$ und $(6+n)a$



25 zueinander cis- oder trans-konfiguriert sind, wobei im Falle der cis-Konfiguration die Gruppe $-\text{CO}_2\text{W}$ exo-ständig zum bicyclischen Ringsystem orientiert ist, und worin n und R_1 die Bedeutungen wie in Formel I und W die Bedeutung wie in Formel III besitzen, mit einer Verbindung der Formel V,

30

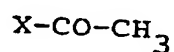
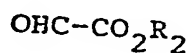


V

35 worin R_2 und X die Bedeutungen wie in Formel I haben, umgesetzt und anschließend den Rest W und gegebenenfalls auch den Rest R_2

unter Bildung der freien Carboxygruppen abspaltet, oder

- b₂) eine Verbindung der unter b₁) genannten Formel IV mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI, worin R₂ die Bedeutung wie in Formel I hat, und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII,



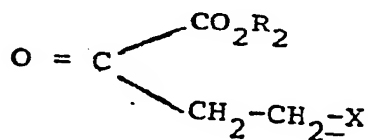
VI

VII

worin X die Bedeutung wie in Formel I hat, umsetzt und anschließend den Rest W und gegebenenfalls den Rest R₂ unter Bildung der freien Carboxygruppen abspaltet, oder

- c) daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der Y und Z jeweils Wasserstoff bedeuten,

- c₁) eine Verbindung der unter b₁) genannten Formel IV mit einer Verbindung der Formel VIII,



VIII

worin R₂ und X die Bedeutungen wie in Formel I besitzen, umsetzt, die erhaltenen Schiff-Basen reduziert und anschließend den Rest W und gegebenenfalls den Rest R₂ unter Bildung der freien Carboxygruppen abspaltet, oder

c₂) eine Verbindung der Formel I, in der Y und Z zusammen Sauerstoff bedeuten, katalytisch mit Wasserstoff reduziert, oder

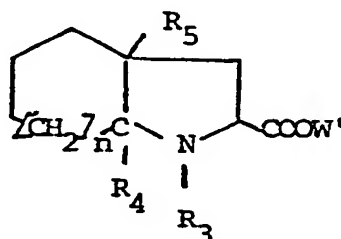
- 5 d) daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der Y = Hydroxy und Z = Wasserstoff bedeuten, eine Verbindung der Formel I, in der Y und Z zusammen Sauerstoff bedeuten, katalytisch mittels Wasserstoff oder mit einem Reduktions-
- 10 mittel wie Natriumborhydrid reduziert.

12. Verwendung einer Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 10 als Heilmittel.

- 15 13. Mittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 10.

14. Verbindungen der Formel III"

20



III"

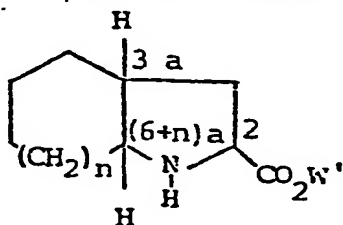
25

in welcher n für eine ganze Zahl von 0 bis 10, W' für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 18 C-Atomen oder Aralkyl mit 7 bis 10 C-Atomen und R₃, R₄ und/oder R₅ für Wasserstoff stehen oder R₃ und R₄ bzw. R₄ und R₅ jeweils gemeinsam eine chemische Bindung bedeuten.

30

15. Verbindungen der Formel III' gemäß Anspruch 14,

35



III'

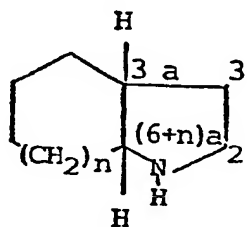
in der die H-Atome an den C-Atomen 3 a und $(6 + n)a$ zueinander cis- oder trans-konfiguriert sind, wobei im Falle der cis-Konfiguration die Gruppe $-\text{CO}_2\text{W}'$ an C-Atom 2 exo-ständig zum bicyclischen Ringsystem orientiert ist und worin

$n = 0, 1 \text{ oder } 2$

$\text{W}' =$ Wasserstoff oder ein hydrogenolytisch oder sauer abspaltbaren Rest bedeuten.

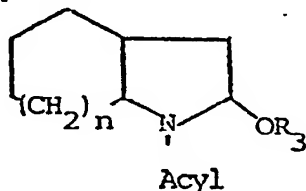
16. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel III' gemäß Anspruch 15 dadurch gekennzeichnet,

a) daß man eine Verbindung der Formel IX,



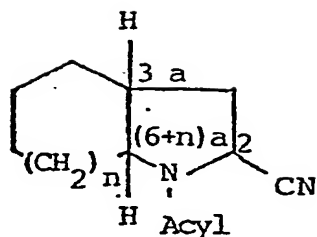
IX

worin die H-Atome an den C-Atomen 3 a und $(6 + n)a$ zueinander cis- oder trans-konfiguriert sind und worin n die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet, acyliert, anschließend mit einem Alkohol in Gegenwart eines Leitsalzes zu einer Verbindung der Formel X,



X

worin n die oben genannte Bedeutung hat und $\text{R}_3 = (\text{C}_1 - \text{C}_4)$ -Alkyl bedeutet, anodisch oxydiert, diese mit Trimethylsilylcyanid in Gegenwart einer Lewis-Säure zu einer Verbindung der Formel XI,



XI

5

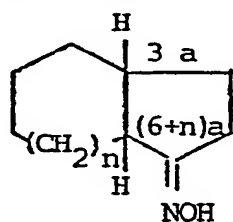
10

15

worin die H-Atome an den C-Atomen 3 a und (6 + n) zueinander cis- oder trans-konfiguriert sind, wob im Falle der cis-Konfiguration die Gruppe -CN exo-ständig zum bicyclischen Ringsystem orientier ist und worin n die oben genannte Bedeutung hat, umsetzt und diese durch Einwirkung von Säuren ode Basen zu einer Verbindung der Formel III' mit W' = Wasserstoff hydrolysiert und letztere gege benenfalls verestert, oder

b) daß man eine Verbindung der Formel XII,

20

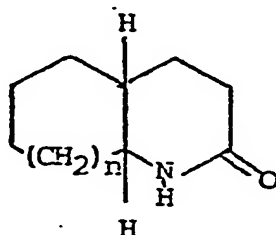


XII

25

worin die H-Atome an den C-Atomen 3 a und (6 + n) cis- oder trans-konfiguriert sind und n die oben genannte Bedeutung besitzt in einer Beckmann-Um lagerung zu einer Verbindung der Formel XIII

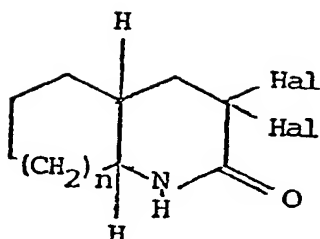
30



XIII

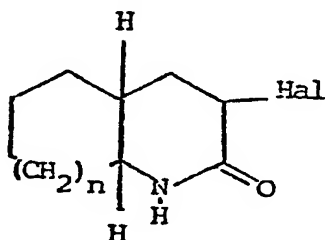
35

worin n die obengennante Bedeutung besitzt, umsetzt, diese zu einer Verbindung der Formel XIV,



XIV

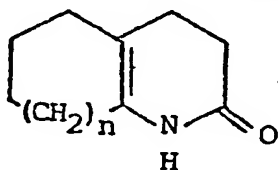
worin n die obengenannte Bedeutung besitzt und Hal ein Halogenatom bedeutet, halogeniert, diese zu einer Verbindung der Formel XV,



XV

worin n und Hal die oben genannten Bedeutungen besitzen, reduziert, und diese anschließend unter Einwirkung einer Base zu einer Verbindung der Formel III' mit W' = Wasserstoff umsetzt und diese gegebenenfalls verestert, oder

c) daß man zur Herstellung einer Verbindung der Formel III', worin die H-Atome an den C-Atomen 3 a und (6 + n)a cis-konfiguriert sind, eine Verbindung der Formel XVI,



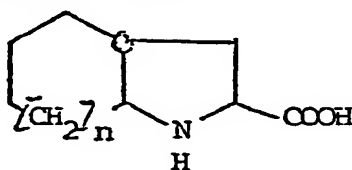
XVI

worin n die oben genannte Bedeutung besitzt unter Metallkatalyse in einem protischen Medium zu einer Verbindung der unter b) genannten Formel

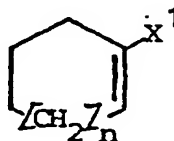
XIII reduziert, und diese, wie unter b) beschrieben, weiter umgesetzt, oder

d) daß man zur Herstellung einer Verbindung der Formel
 5 III', worin die H-Atome an den C-Atomen 3a und (6+n) trans-konfiguriert sind,
 eine Verbindung der unter c) genannten Formel XVI mit Natriumformiat und Ameisensäure zu einer Ver-
 bindung der unter b) genannten Formel XIII reduziert
 10 und diese, wie unter b) beschrieben, weiter umgesetzt, oder

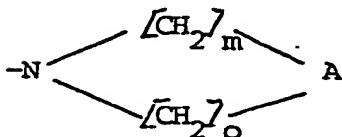
e) daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel
 15 III'b, in welcher n für eine ganze Zahl von 0 bis 10 und W' für Wasserstoff steht, Enamine der Formel XVII, in welcher n vorstehende Bedeutung hat und X^1 für Dialkylamino mit 2 bis 10 C-Atomen oder für eine Rest der Formel XVIIa, worin m und o eine ganze Zahl von 1 bis 3, $(m + o) \geq 3$ und A CH_2 , NH, O oder S bedeutet, steht,



III'b



XVII



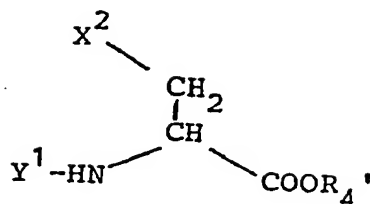
XVIIa

mit N-acylierten β -Halogen- α -amino-propionsäure-
 35 estern der Formel XVIII, in welcher X^2 für Chlor oder Brom, Y^1 für Alkanoyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Aroyl mit 7 bis 9 C-Atomen oder andere, in der

0084164

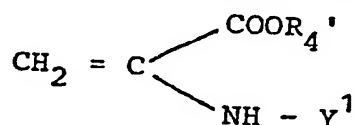
- 89 -

HOE 81/F 336K



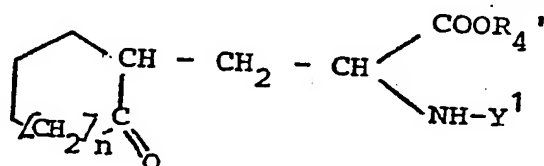
XVIII

oder mit Acrylsäureestern der Formel XIX, in welcher Y und R₄' vorstehende Bedeutung haben.



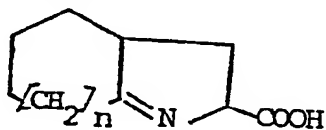
XIX

zu Verbindungen der Formel XX, in welcher R₄' und Y¹ vorstehende Bedeutung haben, umgesetzt,

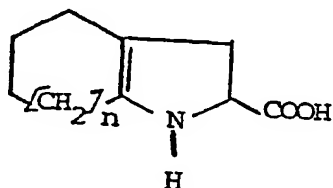


XX

diese mit Hilfe starker Säuren unter Acylamid- und Esterspaltung zu Verbindungen der Formel XXI a oder b, in welcher n vorstehende Bedeutung hat, cyclisiert,



XXIa



XXIb

diese gegebenenfalls nach Überführung in ihre C₁-C₁₈-Alkyl- oder C₇-C₁₀-Aralkylester durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Übergangsmetallkatalysatoren oder durch Reduktion mit Boran-Amin-Komplexen oder komplexen Borhydriden in Verbindungen der Formel III'b, in welcher n vorstehende Bedeutung hat, und

Doc 2

0084164

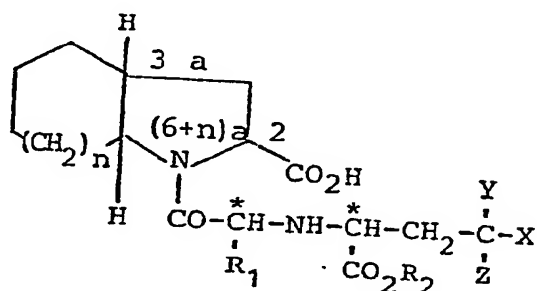
- 90 -

HOE 81/F 336K

- W' für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 18 C-Atomen oder Aralkyl mit 7 bis 10 C-Atomen steht, überführt, gegebenenfalls erhaltene Ester der Formel III' verseift und, falls W' Wasserstoff ist, gegebenenfalls zu Verbindungen der Formel III', in welcher n vorstehende Bedeutung hat und W' für Alkyl mit 1 bis 18 C-Atomen oder Aralkyl mit 7 bis 10 C-Atomen steht, verestert.
- 5
17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß
- 10 n für 0, 1 oder 2 steht.
18. Verwendung einer Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 10, in Kombination mit einem Diuretikum als Heilmittel.
- 15 19. Mittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 10 in Kombination mit einem Diuretikum.

Patentansprüche für Österreich

1. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I,



I

in der die Wasserstoffatome an den Brückenkopf-C-Atomen 3a und (6+n)a zueinander cis- oder trans-konfiguriert sind, wobei im Falle der cis-Konfiguration die Carboxygruppe am C-Atom 2 exoständig zum bicyclischen Ringsystem orientiert ist und worin

$n = 0, 1 \text{ oder } 2,$

$R_1 = \text{Wasserstoff, } (C_1-C_6)\text{-Alkyl,}$

das gegebenenfalls durch Amino, $(C_1-C_4)\text{-Acylamino}$ oder Benzoylamino substituiert sein kann, $(C_2-C_6)\text{-Alkenyl, } (C_5-C_9)\text{-Cycloalkyl, } (C_5-C_9)\text{-Cycloalkenyl, } (C_5-C_7)\text{-Cycloalkyl-}(C_1-C_4)\text{-alkyl, Aryl oder teilhydriertes Aryl, das jeweils durch } (C_1-C_4)\text{-Alkyl, } (C_1-C_2)\text{-Alkoxy oder Halogen substituiert sein kann, Aryl-}(C_1-C_4)\text{-alkyl, das wie vorstehend definiert im Aryl-Rest substituiert sein kann, ein mono- bzw. bicyclischer Heterocyclen-Rest mit 5 bis 7 bzw. 8 bis 10 Ringatomen, wovon 1 bis 2 Ringatome Schwefel- oder Sauerstoffatome und/oder wovon 1 bis 4 Ringatome Stickstoffatome darstellen, oder eine Seitenkette einer natürlich vorkommenden Aminosäure,}$

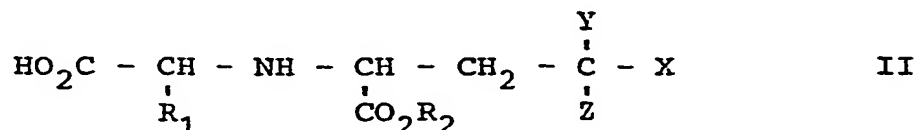
$R_2 = \text{Wasserstoff, } (C_1-C_6)\text{-Alkyl, } (C_2-C_6)\text{-Alkenyl oder Aryl-}(C_1-C_4)\text{-alkyl,}$

$Y = \text{Wasserstoff oder Hydroxy,}$

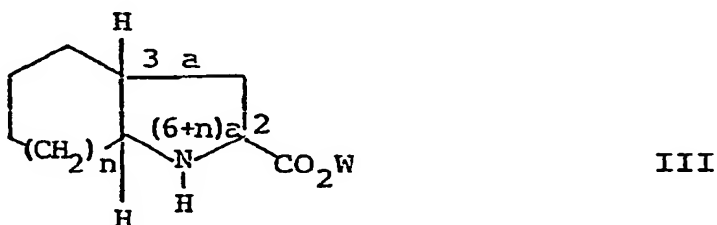
$Z = \text{Wasserstoff oder}$

$Y \text{ und } Z = \text{zusammen Sauerstoff,}$

X = (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₅-C₉)-Cycloalkyl, Aryl, das durch (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino, (C₁-C₄)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)alkyl-amino oder Methylendioxy mono, di- oder trisubstituiert sein kann, oder Indol-3-yl bedeuten, sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze, dadurch gekennzeichnet,
a) daß man eine Verbindung der Formel II,



worin R₁, R₂, X, Y und Z die Bedeutungen wie in Formel I haben, mit einer Verbindung der Formel III



in der die H-Atome an den C-Atomen 3 a und (6+n)a zueinander cis- oder trans-konfiguriert sind, wobei im Falle der cis-Konfiguration die Gruppe -CO₂W exoständig zum bicyclischen Ringsystem orientiert ist, und wobei

n = 0, 1 oder 2 und

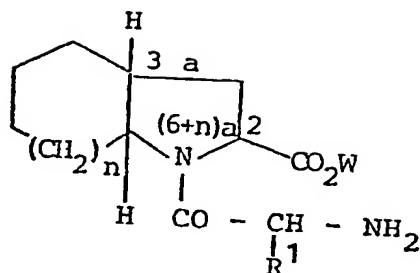
W = einen hydrogenolytisch oder sauer abspaltbare Rest bedeuten, umgesetzt und anschließend den Rest W und gegebenenfalls den Rest R₂ unter Bildung der freien Carboxygruppen abspaltet, oder,

b) daß man zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, in der Y und Z zusammen Sauerstoff bedeuten
b₁) eine Verbindung der Formel IV, in der die H-Atome an den C-Atomen 3a und (6+n)a

0084164

- 3 -

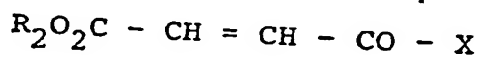
HOE 81/F 336 K



IV

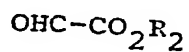
zueinander cis- oder trans-konfiguriert sind, wobei im Falle der cis-Konfiguration die Gruppe $-\text{CO}_2\text{W}$ exo-ständig zum bicyclischen Ringsystem orientiert ist, und worin n und R_1 die Bedeutungen wie in Formel I

und W die Bedeutung wie in Formel III besitzen, mit einer Verbindung der Formel V,

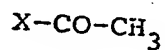


V

worin R_2 und X die Bedeutungen wie in Formel I haben, umgesetzt und anschließend den Rest W und gegebenenfalls auch den Rest R_2 unter Bildung der freien Carboxygruppen abspaltet, oder
 b_2) eine Verbindung der unter b_1) genannten Formel IV mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI, worin R_2 die Bedeutung wie in Formel I hat, und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII,



VI

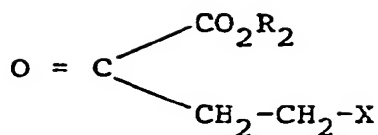


VII

worin X die Bedeutung wie in Formel I hat, umgesetzt und anschließend den Rest W und gegebenenfalls den Rest R_2 unter Bildung der freien Carboxygruppen abspaltet, oder

c) daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der Y und Z jeweils Wasserstoff bedeuten,

c_1) eine Verbindung der unter b_1) genannten Formel IV mit einer Verbindung der Formel VIII,



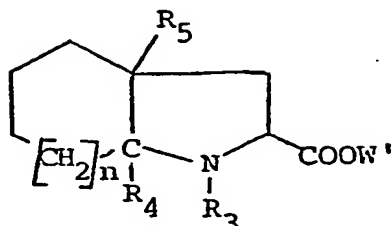
VIII

- 5 worin R_2 und X die Bedeutungen wie in Formel I besitzen, umgesetzt, die erhaltenen Schiff-Basen reduziert und anschließend den Rest W und gegebenenfalls den Rest R_2 unter Bildung der freien Carboxygruppen abspaltet, oder
- 10 c₂) eine Verbindung der Formel I, in der y und Z zusammen Sauerstoff bedeuten, katalytisch mit Wasserstoff reduziert, oder
- 15 d) daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der Y = Hydroxy und Z = Wasserstoff bedeuten, eine Verbindung der Formel I, in der Y und Z zusammen Sauerstoff bedeuten, katalytisch mittels Wasserstoff oder mit einem Reduktionsmittel wie Natriumborhydrid reduziert.
- 20
2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wasserstoffatome an den Brückenkopf-C-Atomen 3a und (6+n)a zueinander trans-konfiguriert sind.
- 25
3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wasserstoffatome an den Brückenkopf-C-Atomen 3a und (6+n)a zueinander cis-konfiguriert sind und die Carboxygruppe am C-Atom 2 exoständig zum bicyclischen Ringsystem orientiert ist.
- 30
4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das C-Atom in Position 2 des bicyclischen Ringsystems sowie die mit einem Stern markierten C-Atome der Seitenkette S-Konfiguration aufweisen.
- 35

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß
R₁ = Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyl, (C₂-C₃)-Alkenyl, Benzyl, 4-Amino-butyl,
5 R₂ = Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Benzyl,
X = Phenyl, das durch (C₁-C₂)-Alkyl, (C₁-C₂)-Alkoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Amino, (C₁-C₄)-Alkyl-amino, Di-(C₁-C₄)alkyl-amino, Nitro oder Methylen-dioxy mono- oder disubstituiert oder im Falle von
10 Methoxy trisubstituiert sein kann, bedeuten.
6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß R₁ = Methyl und X = Phenyl bedeuten.
15
7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß
R₂ = Wasserstoff oder Ethyl bedeutet.
- 20 8. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aR,7aR-octahydroindol-2-carbonsäure hergestellt wird.
- 25 9. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß N-(2-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aR,7aS-octahydroindol-2-carbonsäure hergestellt wird.
- 30 10. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2S,3aS,7aR-octahydroindol-2-carbonsäure hergestellt wird.
11. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 - 10 zur Herstellung einer Verbindung zur Verwendung als Heilmittel.

12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel III"

5



III"

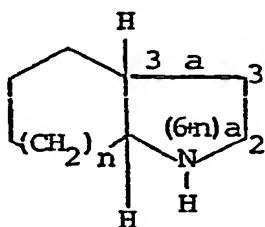
10

in welcher n für eine ganze Zahl von 0 bis 10, W' für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 18 C-Atomen oder Aralkyl mit 7 bis 10 C-Atomen und R_3 , R_4 und/oder R_5 für Wasserstoff stehen oder R_3 und R_4 bzw. R_4 und R_5 jeweils gemeinsam eine chemische Bindung bedeuten, dadurch gekennzeichnet,

15

a) daß man eine Verbindung der Formel IX,

20

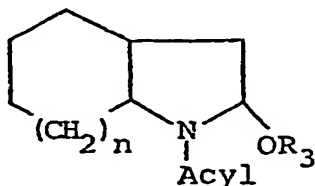


IX

25

worin die H-Atome an den C-Atomen 3a und $(6+n)a$ zueinander cis- oder trans-konfiguriert sind und worin n die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet, acyliert, anschließend mit einem Alkohol in Gegenwart eines Leitsalzes zu einer Verbindung der Formel X,

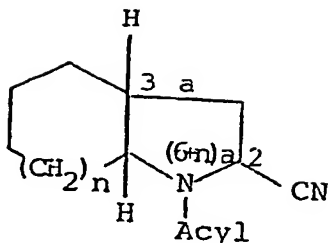
30



X

35

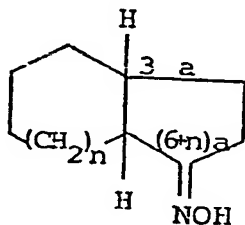
worin n die oben genannte Bedeutung hat und $R_3 = (C_1-C_4)$ -Alkyl bedeutet, anodisch oxydiert, diese mit Trimethylsilylcyanid in Gegenwart einer Lewis-Säure zu einer Verbindung der Formel XI,



XI

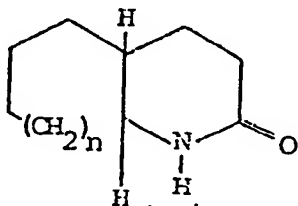
worin die H-Atome an den C-Atomen 3 a und (6+n)a zueinander cis- oder trans-konfiguriert sind, wobei im Falle der cis-Konfiguration die Gruppe -CN exo-ständig zum bicyclischen Ringsystem orientiert ist und worin n die oben genannte Bedeutung hat, umgesetzt und diese durch Einwirkung von Säuren oder Basen zu einer Verbindung der Formel III' mit W' = Wasserstoff hydrolysiert und letztere gegebenenfalls verestert, oder

b) daß man eine Verbindung der Formel XII,



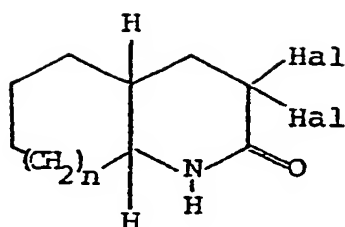
XII

worin die H-Atome an den C-Atomen 3 a und (6+n)a cis- oder trans-konfiguriert sind und n die oben genannte Bedeutung besitzt in einer Beckmann-Umlagerung zu einer Verbindung der Formel XIII



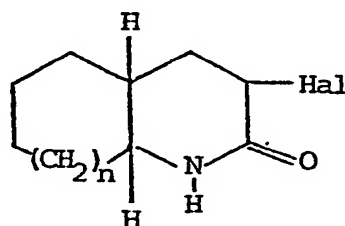
XIII

worin n die obengenannte Bedeutung besitzt, umgesetzt, diese zu einer Verbindung der Formel XIV,



XIV

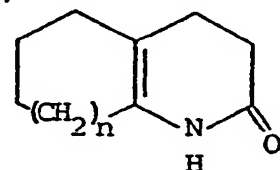
worin n die obengenannte Bedeutung besitzt und Hal ein Halogenatom bedeutet, halogeniert, diese zu einer Verbindung der Formel XV,



XV

worin n und Hal die oben genannten Bedeutungen besitzen, reduziert, und diese anschließend unter Einwirkung einer Base zu einer Verbindung der Formel mit $W' = \text{Wasserstoff}$ umgesetzt und diese gegebenenfalls verestert, oder

- c) daß man zur Herstellung einer Verbindung der Formel III', worin die H-Atome an den C-Atomen 3 a und $(6+n)a$ cis-konfiguriert sind, eine Verbindung der Formel XVI,



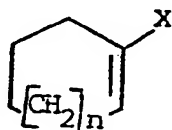
XVI

worin n die obengenannte Bedeutung besitzt unter Metallkatalyse in einem protischen Medium zu einer Verbindung der unter b) genannten Formel XIII reduziert, und diese, wie unter b) beschrieben, weiter umgesetzt, oder

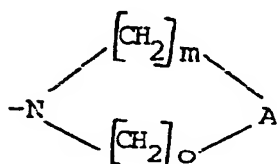
- d) daß man zur Herstellung einer Verbindung der Formel III', worin die H-Atome an den C-Atomen 3 a und $(6+n)a$ trans-konfiguriert sind,

eine Verbindung der unter c) genannten Formel XVI mit Natriumformiat und Ameisensäure zu einer Verbindung der unter b) genannten Formel XIII reduziert, und diese, wie unter b) beschrieben, weiter umgesetzt, oder

- e) daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel III', in welcher n für eine ganze Zahl von 0 bis 10 und W' für Wasserstoff steht, Enamine der Formel XVII, in welcher n vorstehende Bedeutung hat und x¹ für Dialkylamino mit 2 bis 10 C-Atomen oder für einen Rest der Formel XVIIa, worin m und o eine ganze Zahl von 1 bis 3, (m + o) ≥ 3 und A CH₂, NH, O oder S bedeutet, steht,

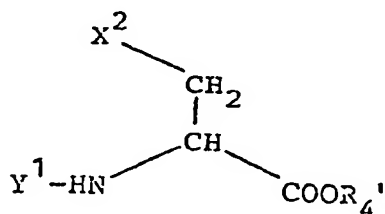


XVII



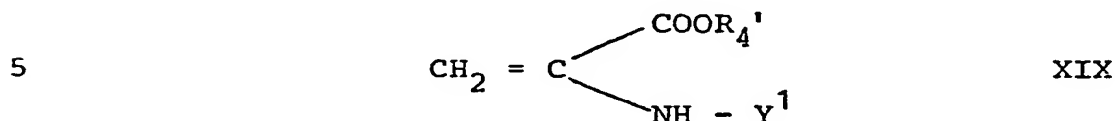
XVIIa

mit N-acylierten β-Halogen-α-amino-propionsäureestern der Formel XVIII, in welcher x² für Chlor oder Brom, y¹ für Alkanoyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Aroyl mit 7 bis 9 C-Atomen oder andere, in der Peptidchemie übliche, sauer abspaltbare Schutzgruppen und R₄' für Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen oder Aralkyl mit 7 bis 9 C-Atomen steht

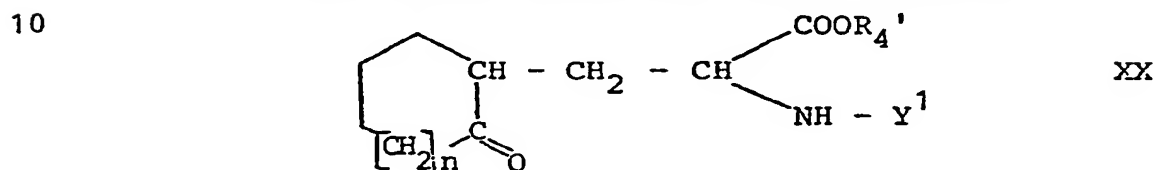


XVIII

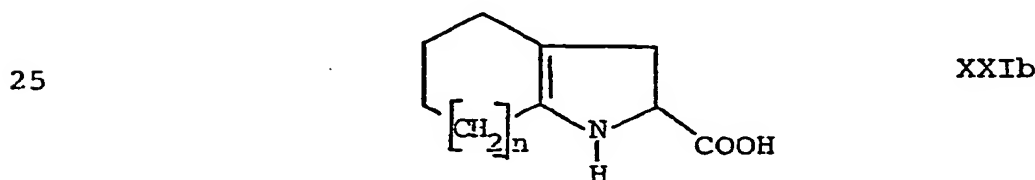
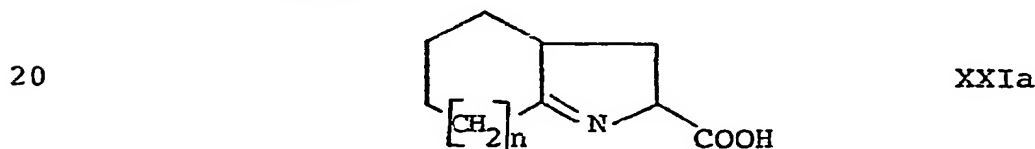
oder mit Acrylsäureestern der Formel XIX, in welchen Y und R₄' vorstehende Bedeutung haben



zu Verbindungen der Formel XX, in welcher R₄' und Y¹ vorstehende Bedeutung haben, umgesetzt,



15 diese mit Hilfe starker Säuren unter Acylamid- und Esterspaltung zu Verbindungen der Formel XXI a oder b, in welcher n vorstehende Bedeutung hat, cyclisiert,

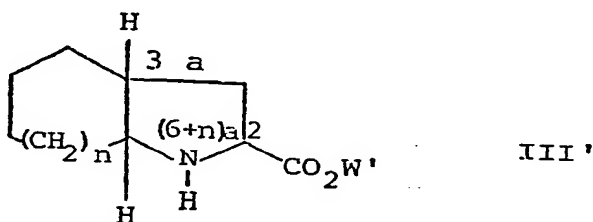


30 diese gegebenenfalls nach Überführung in ihre C₁-C₁₈-Alkyl- oder C₇-C₁₀-Aralkylester durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Übergangsmetallkatalysatoren oder durch Reduktion mit Boran-Amin-Komplexen oder komplexen Borhydriden in Verbindungen der Formel III', in welcher n vorstehende Bedeutung hat, und W' für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 18 C-Atomen oder Aralkyl mit 7 bis 10 C-Atomen steht, überführt, gegebenenfalls erhaltene Ester der Formel III' verseift und falls W' Wasserstoff ist

35

gegebenenfalls zu Verbindungen der Formel III', in welcher n vorstehende Bedeutung hat und W' für Alkyl mit 1 bis 18 C-Atomen oder Aralkyl mit 7 bis 10 C-Atomen steht, verestert.

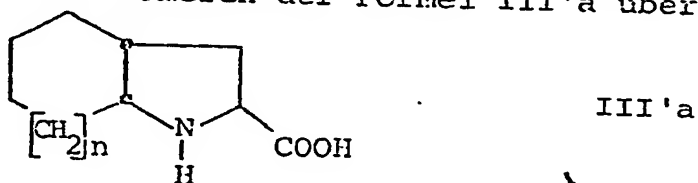
13. Verfahren gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß in den Verbindungen der Formel III'



die H-Atome an den C-Atomen 3 a und (6+n)a zueinander cis- oder trans-konfiguriert sind, wobei im Falle der cis-Konfiguration die Gruppe -CO₂W' an C-Atom 2 exo-ständig zum bicyclischen Ringsystem orientiert ist und n = 0, 1 oder 2

W' = Wasserstoff oder ein hydrogenolytisch oder sauer abspaltbaren Rest bedeuten.

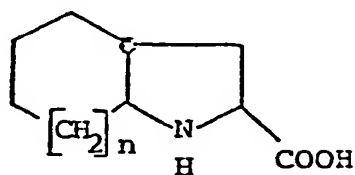
14. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel XXIIa oder b durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Übergangsmetallkatalysatoren in Verbindungen der Formel III', in welcher W' für Wasserstoff steht, mit einem überwiegenden Gehalt an endo-cis-Isomeren der Formel III'a überführt.



15. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel XXIIa oder b durch Reduktion mit Boran-Amin-Komplexen oder komplexen Borhydriden in niederen Alkoholen in Verbindungen der Formel III', in

der W' für Wasserstoff steht, mit einem Gehalt von mehr als 50 % an trans-Isomeren der Formel III'b überführt.

5



III'b

- 10 16. Verfahren gemäß Anspruch 11 zur Verwendung einer Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Diuretikum als Heilmittel.

THIS PAGE BLANK (USPTO)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer:

**0 084 164
A3**

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: 82112007.8

Int. Cl.³: **C 07 D 209/42**
C 07 D 209/52, A 61 K 31/40

Anmeldetag: 24.12.82

Priorität: 29.12.81 DE 3151690
24.03.82 DE 3210701

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
27.07.83 Patentblatt 83/30

Veröffentlichungstag des später
veröffentlichten Recherchenberichts: 12.10.83

Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
Postfach 80 03 20
D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

Erfinder: Urbach, Hansjörg, Dr.
Le Lavandoustrasse 41
D-6242 Kronberg/Taunus(DE)

Erfinder: Henning, Rainer, Dr.
Völklinger Weg 56
D-6000 Frankfurt am Main 71(DE)

Erfinder: Teetz, Volker, Dr.
An der Tann 20
D-6238 Hofheim am Taunus(DE)

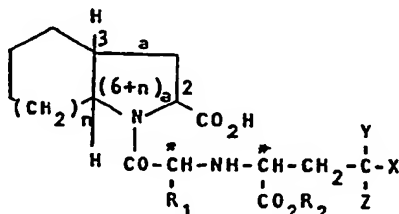
Erfinder: Geiger, Rolf, Prof. Dr.
Heinrich-Bleicher-Strasse 33
D-6000 Frankfurt am Main 50(DE)

Erfinder: Becker, Reinhard, Dr.
Adelheidstrasse 101
D-6200 Wiesbaden(DE)

Erfinder: Gaul, Holger
Albert-Schweitzer-Strasse 2
D-6251 Niederneisen(DE)

Neue Derivate bicyclischer Aminosäuren, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende Mittel und deren Verwendung sowie neue bicyclische Aminosäuren als Zwischenstufen und Verfahren zu deren Herstellung.

Die Erfindung betrifft cis-, exo- und trans-Verbindungen der Formel I



I

durch (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino, (C₁-C₄)-Alkylamino, Di(C₁-C₄)alkyl-amino oder Methylenedioxy mono-, di- oder trisubstituiertes Aryl, oder Indol-3-yl bedeuten, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende Mittel und deren Verwendung sowie neue bicyclische Aminosäuren als Zwischenstufen und zu deren Herstellung.

in der n = 0, 1 oder 2, R₁ = Wasserstoff, gegebenenfalls durch Amino, Acylamino oder Benzoylamino substituiertes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Cycloalkylalkyl, Aryl oder teilhydriertes Aryl, das jeweils durch Alkyl, Alkoxy oder Halogen substituiert sein kann, wie vorstehend im Aryl-Rest substituiertes Aralkyl, einen mono- bzw. bicyclischen Schwefel- oder Sauerstoff- und/oder Stickstoff-Heterocyclusrest oder eine Seitenkette einer natürlich vorkommenden Aminosäure, R₂ = Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl oder Aralkyl, Y = Wasserstoff oder Hydroxy, Z = Wasserstoff oder Y und Z = zusammen Sauerstoff und X = Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl,



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0084164

Nummer der Anmeldung

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 82 11 2007
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 2)
X	<u>EP - A - 0 037 231 (WARNER-LAMBERT)</u> * Ansprüche 7-12 * --	1, 11, 13, 14	C 07 D 209/42 C 07 D 209/52 A 61 K 31/40
A	<u>EP - A - 0 031 741 (SCIENCE UNION ET CIE SOCIETE FRANCAISE DE RECHER- CHE MEDICALE)</u> * Ansprüche 1,7 * --	1, 12	
P, A	<u>EP - A - 0 051 301 (CIBA-GEIGY AG)</u> * Zusammenfassung * -----	1, 12	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 2) C 07 D 209/00
Recherchenort Berlin		Abschlußdatum der Recherche 24-03-1983	Prüfer PHILLIPS
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, überein-			



Europäisches
Patentamt

GEBÜHRENPFLICHTIGE PATENTANSPRÜCHE

Die vorliegende europäische Patentanmeldung enthielt bei Ihrer Einreichung mehr als zehn Patentansprüche.

- ☐ Alle Anspruchsgebühren wurden innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.
- ☐ Nur ein Teil der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die ersten zehn sowie für jene Patentansprüche erstellt für die Anspruchsgebühren entrichtet wurden,
- nämlich Patentansprüche:
- ☐ Keine der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die ersten zehn Patentansprüche erstellt.



MANGELNDE EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung; sie enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen,

nämlich:

1. Patentansprüche 1-13, 14 (teil.), 15-20: Verbindungen der Formel I, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthalten die Mittel. Zwischenprodukte der Formel III' sowie deren Herstellung.
2. Patentanspruch 14 (teil.): Verbindungen der Formel III'' wo $n=3-10$

- ☐ Alle weiteren Recherchegebühren wurden innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.
- ☐ Nur ein Teil der weiteren Recherchegebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf Erfindungen beziehen, für die Recherchegebühren entrichtet worden sind,
- nämlich Patentansprüche:
- ☒ Keine der weiteren Recherchegebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf die zuerst in den Patentansprüchen erwähnte Erfindung beziehen, 1-13, 14 (teil.), 15-20

nämlich Patentansprüche:

THIS PAGE BLANK (USPTO)